

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

DISSERTATION

**„Vesikoureteraler Reflux im Kleinkindalter – konservative Therapie und Zeitpunkt der
Operation“**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von
Mirjam Hansen

aus Husum

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. H. Mau
 2. Prof. Dr. med. habil. R. Finke
 3. PD Dr. med. Ch. Lorenz

Datum der Promotion: 4.3.2003

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1. Epidemiologie des Vesikoureteralen Reflux	6
1.2. Ätiologie und Pathophysiologie des Vesikoureteralen Reflux	7
1.3. Klinische Symptomatologie und Diagnosezeitpunkt	9
1.4. Pränatale Diagnostik	9
1.5. Diagnostisches Procedere	10
1.5.1. Untersuchungsmethoden	11
1.6. Therapie des Vesikoureteralen Reflux	12
1.6.1. Konservative Therapie	13
1.6.2. Operative und endoskopische Therapie	14
1.7. Chronische Erkrankungen	16
1.8. Zielstellung	17
 2. Material und Methoden	 19
2.1. Patientenkollektiv	19
2.2. Erfasste Daten	20
2.3. Gruppenaufteilungen	20
2.4. Diagnostische Mittel	21
2.5. Statistische Tests	22
 3. Ergebnisse	 23
3.1. Zusammenfassung der Gruppen 1 - 3	23
3.1.1. Diagnosezeitpunkt pränatal (Gruppe 1)	23
3.1.1.1 Untersuchungsbefunde postnatal	24
3.1.1.2 Primärer VUR in Gruppe 1 (Untergruppe 1A)	28
3.1.1.3 Konservative Therapie in Untergruppe 1A (primärer VUR)	30
3.1.1.4 Präoperative Befunde in Untergruppe 1A (primärer VUR)	31
3.1.1.5 Operativer Therapie in Untergruppe 1A (primärer VUR)	32
3.1.1.6 Postoperative Untersuchungsbefunde in Untergruppe 1A (primärer VUR)	33
3.1.1.7 Sekundärer VUR in Gruppe 1 (Untergruppe 1B)	35
3.1.1.8 Konservative Therapie in Untergruppe 1B (sekundärer VUR)	37
3.1.1.9 Präoperative Befunde in Untergruppe 1B (sekundärer VUR)	39

3.1.1.10 Operative Therapie in Untergruppe 1B (sekundärer VUR).....	40
3.1.1.11 Postoperative Untersuchungsbefunde in Untergruppe 1B (sekundärer VUR).....	42
3.1.2. Diagnosezeitpunkt im ersten Lebensjahr (Gruppe 2).....	47
3.1.2.1 Primärer VUR in Gruppe 2 (Untergruppe 2A).....	50
3.1.2.2 Konservative Therapie in Untergruppe 2A (primärer VUR).....	53
3.1.2.3 Präoperative Untersuchungsbefunde in Untergruppe 2A (primärer VUR).....	53
3.1.2.4 Operative Therapie in Untergruppe 2A (primärer VUR).....	54
3.1.2.5 Postoperative Untersuchungsbefunde in Untergruppe 2A (primärer VUR).....	54
3.1.2.6 Sekundärer VUR in Gruppe 2 (Untergruppe 2B).....	55
3.1.2.7 Konservative Therapie in Untergruppe 2B (Sekundärer VUR).....	58
3.1.2.8 Präoperative Untersuchungsbefunde in Untergruppe 2B (sekundärer VUR).....	58
3.1.2.9 Operative Therapie in Untergruppe 2B (sekundärer VUR).....	59
3.1.2.10 Postoperative Untersuchungsbefunde in Untergruppe 2B (sekundärer VUR).....	61
3.1.3. Diagnosezeitpunkt nach dem ersten Lebensjahr (Gruppe 3).....	63
3.1.3.1 Primärer VUR in Gruppe 3 (Untergruppe 3A).....	66
3.1.3.2 Konservative Therapie in Untergruppe 3A (primärer VUR).....	69
3.1.3.3 Präoperative Befunde in Untergruppe 3A (primärer VUR).....	69
3.1.3.4 Operative Therapie in Untergruppe 3A (primärer VUR).....	70
3.1.3.5 Postoperative Untersuchungsbefunde in Untergruppe 3A (primärer VUR).....	72
3.1.3.6 Sekundärer VUR in Gruppe 3 (Untergruppe 3B).....	74
3.1.3.7 Konservative Therapie in Untergruppe 3B.....	76
3.1.3.8 Präoperative Untersuchungsbefunde in Untergruppe 3B (sekundärer VUR).....	77
3.1.3.9 Operative Therapie in Untergruppe 3B (sekundärer VUR).....	78
3.1.3.10 Postoperative Untersuchungsbefunde in Untergruppe 3B (sekundärer VUR).....	79
3.2. Statistische Auswertung.....	82
3.2.1. Gruppen 1-3.....	82
3.2.1.1 Geschlechterverteilung ($p = 0,0004$).....	82
3.2.2. Primärer und sekundärer VUR.....	82
3.2.2.1 MCU zum Zeitpunkt 1 ($p = 0,023$).....	82
3.2.2.2 Zeitpunkt der Korrekturoperation ($p = 0,006$).....	82
3.2.3. Mädchen und Jungen.....	83
3.2.3.1 MCU zum Zeitpunkt 1 ($p = 0,007$).....	83
3.2.4. Kinder mit und ohne neurogene/r Blasenentleerungsstörung.....	83
3.2.4.1 Zeitpunkt der Korrekturoperation ($p = 0,002$).....	83

4. Diskussion	84
4.1. Pränatale Diagnostik	84
4.1.1. Intrauterine Nierenbeckendilatation	84
4.1.2. Verdachtsdiagnose VUR	86
4.1.3. Pränatale Eingriffe	87
4.2. Klinische Symptomatologie postnatal	88
4.3. Geschlechterverhältnis	89
4.4. Seiten- und Schweregradverteilung	90
4.5. Primärer und sekundärer VUR	92
4.6. Assoziierte Fehlbildungen und Pathologien der kontralateralen Niere	92
4.7. Ausgangsbefunde (Ultraschall, Ausscheidungsurogramm, Szintigraphie)	94
4.8. Therapeutische Ansätze	95
4.8.1. Konservative Therapie	95
4.8.1.1 Ergebnisse der konservativen Therapie	97
4.8.2. Operative Therapie	99
4.8.2.1 Entlastungsoperationen	103
4.8.2.2 Operationen der Grunderkrankungen	105
4.8.2.3 Korrekturoperationen	105
4.8.2.4 Nephrektomie	108
4.8.2.5 Kombinationsoperationen	110
4.8.2.6 Doppelanlage	111
4.8.2.7 Ergebnisse der operativen Therapie	114
4.8.2.8 Postoperative Komplikationen	118
4.9. Chronische Erkrankungen	119
5. Zusammenfassung	124
Literaturverzeichnis	131
Anhang	1
Tabelle A1: Aufgenommene Patienten und deren Erkrankung	1
Kasuistiken	3
Tabelle A2: Pränatal diagnostizierter primärer VUR Σ 13 Kinder	5
Tabelle A3: Pränatal diagnostizierter sekundärer VUR Σ 18 Kinder	6

Tabelle A4: Im ersten Lebensjahr diagnostizierter primärer VUR Σ 8 Kinder	8
Tabelle A5: Im ersten Lebensjahr diagnostizierter sekundärer VUR Σ 7 Kinder.....	9
Tabelle A6: Nach dem ersten Lebensjahr diagnostizierter primärer VUR Σ 13 Kinder.....	10
Tabelle A7: Nach dem ersten Lebensjahr diagnostizierter sekundärer VUR Σ 13 Kinder.....	11

Abkürzungsverzeichnis

ARP	Antirefluxplastik
AU	Ausscheidungsurogramm
bds.	beidseits
Blasenent.st.	Blasenentleerungsstörung
dyspl.	dysplastisch
end.	endoskopisch
Grunderkr.	Grunderkrankung
HNE	Heminephrektomie
kut.	kutan
li	links
MCU	Miktionszysturethrographie
multiz.	multizystisch
OP	Operation
Pat.	Patient
Perz.	Perzentile
pers.	persistierend
präop.	präoperativ
prim.	primär
progr.	progredient
re	rechts
red.	reduziert
rez.	rezidivierend
S.	Sinus
SBIN	Selfbloodinjection
sek.	sekundär
SSW	Schwangerschaftswoche
UCN	Ureterozystoneostomie
URE	Ureterorenale Einheit
VUR	Vesikoureteraler Reflux
zyst.	zystisch

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie des Vesikoureteralen Reflux

Der Vesikoureterale Reflux (im folgenden mit VUR abgekürzt) ist eine der häufigsten Erkrankungen des harnableitenden Systems und tritt mit einer Prävalenz von 0,5% (Report of the international reflux study committee 1981) bzw. einer Inzidenz von 1,3% (Ransley 1978) bei asymptomatischen Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern auf. In der Gesamtbevölkerung wird der VUR in weniger als 0,5% (Inzidenz) diagnostiziert (Ransley 1978) und ist somit vor allem eine Erkrankung der ersten Lebensjahre (Belman 1995). Bei asymptomatischen Verwandten von erkrankten Kindern dagegen kann durch ein Screening in 27 - 51% (Parekh 2002, Connolly 1997, Wan 1996b, Kenda 1991) ein VUR nachgewiesen werden, womit eine familiäre Häufung vorliegt. Der zugrundeliegende Vererbungsmodus scheint autosomal rezessiv oder dominant zu sein und ist in der Literatur noch umstritten (Kaefer 2000, Klemme 1998, Malaga 1979, Lewy 1975).

Wird der VUR bereits pränatal auffällig, so sind zu 77 - 91% (Arena 2001, Burge 1992, Elder 1992, Anderson 1991, Gordon 1990) Jungen betroffen, und auch im ersten Lebensjahr überwiegt mit 74 - 80% (Fichtner 1993, Köllermann 1967) das männliche Geschlecht. Später zeigt sich dagegen kein signifikanter Unterschied mehr (Fichtner 1993, Köllermann 1967). Bezüglich der Seitenverteilung überwiegt ein bilateraler VUR mit 62 - 82% (Arena 2001, Scott 1993, Anderson 1991, Steele 1989) bei pränatal auffälligen Kindern, was im ersten Lebensjahr und später nicht mehr beobachtet wird (Greenfield 1997b). Auch ein hochgradiger VUR (Grad IV und V) wird bei pränatal auffälligen Kindern häufiger diagnostiziert (Arena 2001, Elder 1992, Anderson 1991, Steele 1989).

Der VUR stellt bei Doppelnieren, multizystisch dysplastischen Nieren und Einzelnieren die häufigste assoziierte Anomalie dar (Atiyeh 1993, Lee 1991) und ist in 29 - 40% selber mit anderen urologischen Erkrankungen verbunden (Ring 1993, Gordon 1990, Anderson 1991): in 5 - 24% wird eine Doppelniere gefunden (Mevorach 1998, McCool 1997, Anderson 1991), zu 8 - 17% liegen multizystisch dysplastische Nieren vor (Ring 1993, Burge 1992, Najmaldin 1990a, Najmaldin 1990b), Ureterabgangsstenosen in 6 - 16% (Ring 1993, Burge 1992, Anderson 1991, Najmaldin 1990a, Najmaldin 1990b), sowie Einzelnieren in 8 - 12% (Zerin 1993, Steele 1989). Chromosomale Anomalien (Down-/Turnersyndrom) oder Herzerkrankungen werden in diesem Zusammenhang auch beobachtet (Sheu 1998, Najmaldin 1990b).

1.2. Ätiologie und Pathophysiologie des Vesikoureteralen Reflux

Normalerweise schützt ein differenziertes Antirefluxsystem vor dem Rückfluß des Blasenurins in die Ureteren bzw. Nierenbecken: der schräg und ausreichend lange intramurale Ureterverlauf sorgt für eine feste Verankerung, wobei die Länge des intravesikalen submukösen Anteils (die vesikoureterale Klappe) entscheidend für den suffizienten Verschuß des Ostiums ist. Während der Miktion mit intravesikaler Druckerhöhung fixiert die innere Längsmuskulatur des Ureters durch ihren Verlauf bis zur Crista uretralis und der Vernetzung mit Fasern der kontralateralen Seite das Ostium an seiner Stelle. Dabei wirkt der Detrusor als Unterlage unterstützend. Zusätzlich stellt der Druckgradient zwischen Ureter (12 – 20 cm H₂O) und Harnblase (0 – 10 cm H₂O) bei ruhender Blase ein weiteres Hindernis dar (Bettex 1982).

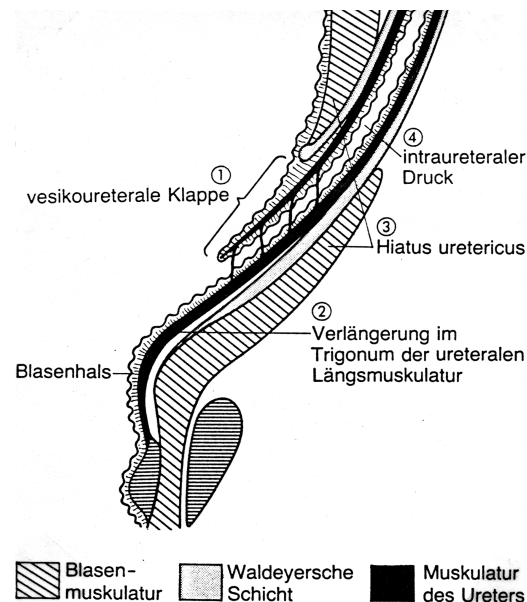


Abbildung 1: Antirefluxsystem (aus Bettex 1975)

Ein VUR entsteht auf unterschiedliche Weise: **primär** kann durch eine Fehlentwicklung des Ureters bzw. der Ureterknospe während der Embryonalzeit ein pathologischer Ureterverlauf und eine ektope (d.h. zu weit lateral, medial, kranial oder kaudal) Uretereinmündung in die Harnblase resultieren. Dadurch ist die vesikoureterale Klappe verkürzt oder fehlt ganz. In der Zystoskopie imponiert ein sichtbar insuffizientes und verformtes (stadion-, horseshoe- oder golflochförmig) Ostium (Bettex 1982, Mackie 1975, Stephens 1962).

Aufgrund anderer urologischer Fehlbildungen kann ein VUR auch **sekundär** ausgelöst werden: 2 - 6% der juxtaostialen Harnblasendivertikel (Sheu 1998, Zerlin 1993), 63 - 70% der Jungen mit Urethralklappen (Puri 1996, Ben-Ami 1989a) und 19 - 31% der Mädchen mit Meatusstenosen

(Hradec 1973, Brannan 1969) zeigen gleichzeitig einen VUR. Bei einer Doppelanlage mit Ureterocele ist der nicht celentragende Ureter häufig refluxiv (Scherz 1989, Mandell 1980). Auch im Rahmen einer nicht neurogenen Blase mit pathologischer Druckerhöhung bei Füllung der Blase oder während der Miktion ($> 20 \text{ cm H}_2\text{O}$) wird in 23 - 40% (Koff 1998, Snodgrass 1991, Scholtmeijer 1990) ein VUR beobachtet. Erkrankungen des ZNS, wie z.B. eine Myelomeningozele, eine Spina bifida oder auch eine Querschnittslähmung führen zu einer neurogenen Blase. Durch Lähmungen des Trigonummuskelapparates und des Muskelbündels von Tanagho wird die Stellung des Ostiums nicht mehr gehalten (Bettex 1982).

Das Antirefluxsystem kann auch durch eine Entzündung der Blasenschleimhaut oder eine ödematöse Schwellung im Rahmen einer Zystitis geschädigt werden (Chandra 1995, Bettex 1982), aber häufig ist der Reflux in diesen Fällen durch eine konservative Therapie der Zystitis rückläufig (Bettex 1982).

Außerdem kann der VUR iatrogen verursacht werden, z.B. durch eine Ureterocelenschlitzung oder eine Ostiumspaltung wegen eines Uretersteines mit Schädigung des vesikoureteralen Überganges (Bettex 1982).

Der primär oder sekundär ausgelöste pathologische Rückfluß des Urins wurde 1985 in einer internationalen Klassifikation in fünf Schweregrade eingeteilt, die durch die Füllung und Dilatation des Ureters und des Nierenbeckenkelchsystems im MCU definiert sind (Lebowitz 1985).

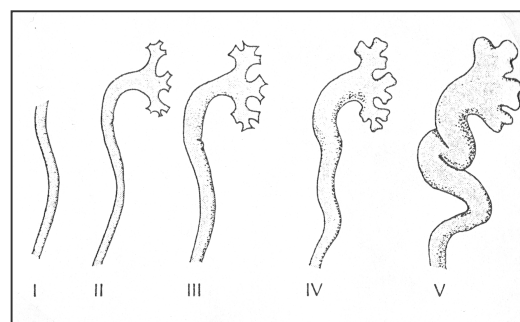


Abbildung 2: Internationale Klassifikation der Schweregrade (aus Weiss 1992)

Ein VUR kann also angefangen bei einem leichten Rückfluß des Urins in den Ureter bis hin zu einem hochgradig dilatierten und gewundenen (gekinkten) Ureter mit einem hochgradig dilatierten Nierenbecken und abgeflachten Kelchen imponieren.

1.3. Klinische Symptomatologie und Diagnosezeitpunkt

Bei ca. 30% der Betroffenen und v.a. bei Vorliegen eines Schweregrades I oder II bleibt der VUR ohne klinische Symptomatik (Gordon 1990, Köllermann 1967). Zudem gibt es kein spezifisches Symptom, das direkt auf den VUR hinweist, so daß bei bestimmten Erkrankungen bzw. Anomalien oder pathologischen Befunden ein VUR immer ausgeschlossen werden sollte: hinter einem Harnwegsinfekt, der bei Kindern eine häufige fieberhafte Erkrankung darstellt, und v.a. bei Rezidiven, verbirgt sich in bis zu 50% ein VUR, der damit die am häufigsten diagnostizierte Anomalie ist (American Academy of Pediatrics 1999). Auch bei einer Enuresis kann sich ein VUR herausstellen (Shima 1998, Sujka 1991). Sichtbare bzw. dilatierte Ureteren, ein dilatiertes Nierenbecken oder unterschiedlich große Nieren in der Sonographie sollten Anlaß zu einem MCU sein (Jequier 1989). Außerdem können Verwandtenscreenings von Betroffenen zu einem hohen Prozentsatz einen VUR aufdecken (s. Kapitel 1.1. „Epidemiologie des VUR“) oder niedriggradige VUR als Zufallsbefund von kontralateral höhergradig betroffenen Nieren entdeckt werden (Elder 1992, Gordon 1990, Steele 1989). Nicht zuletzt sollten die bereits genannten sekundären und assoziierten Erkrankungen immer auch an einen zusätzlichen VUR denken lassen.

Die Diagnose kann theoretisch in jedem Alter gestellt werden, wobei die Wahrscheinlichkeit mit steigendem Alter und der dazugehörigen sinkenden Prävalenz geringer wird (American Academy of Pediatrics 1999).

1.4. Pränatale Diagnostik

Ein angeborener VUR kann bereits pränatal in einer Routineultraschalluntersuchung auffallen, aber auch zu diesem Zeitpunkt gibt es keinen spezifischen pathologischen Befund, der auf einen VUR hinweist. Einziges Korrelat ist die Hydronephrose (und der Hydroureter), die aber noch häufiger durch eine obstruktive Uropathie verursacht wird (Lettgen 1993, Thomas 1989, Brown 1987). Generell ist die Unterscheidung einer obstruktiv verursachten von einer nichtobstruktiv verursachten Dilatation pränatal-sonographisch nicht möglich (Quintero 1995, Thomas 1990). Oftmals werden auch Zysten (Scott 1988) oder Doppelnieren (Calisti 1999) als Nierenbeckendilatation fehlinterpretiert, und zudem kann eine Dilatation bis 7 bzw. 9mm (Rabner 1994, Lettgen 1993) bei dem Feten aufgrund des höheren Harnvolumens noch physiologisch sein (Thomas 1990). Bei anderen Autoren gilt dagegen eine Erweiterung ab 4 bzw. 5mm bereits als verdächtig (McIlroy 2000, Jaswon 1999, Heinick 1998, Arger 1985). Zu

bedenken ist, daß nur ein höhergradiger VUR (Schweregrad IV–V) zu einer Dilatation führt, während Grad I und II mehr zufällig kontralateral entdeckt werden (Elder 1992, Gordon 1990, Steele 1989). Aber wiederum kann der VUR, selbst ein höhergradiger, auch mit einem normalen pränatalen Ultraschall einhergehen, wenn z.B. zum Zeitpunkt der Untersuchung eine leere Harnblase vorliegt (Burge 1992). Letztendlich ist die genaue Beurteilung der fetalen Nieren aufgrund der Blasendynamik relativ zeitaufwendig.

Trotz all dieser „Unsicherheiten“ zeigen verschiedene Studien, daß bei 10 - 21% der Kinder mit einer pränatalen Hydronephrose postnatal ein VUR diagnostiziert wird (Arena 2001, Farhat 2000, Walsh 1996, Ring 1993, Elder 1992, Scott 1988) bzw. bei 31 - 100% der Kinder mit einem VUR retrospektiv im pränatalen Ultraschall eine Dilatation vorgelegen hat (Walsh 1996, Najmaldin 1990a, Steele 1989). Deshalb wird empfohlen, nach der Geburt eine Dilatation sonographisch zu kontrollieren und bei Verdacht auf einen VUR ein MCU anzuschließen. Bis zum Ausschluß eines VUR sollte eine Infektionsprophylaxe erfolgen (Beetz 2002).



Abbildung 3: Pränatale Hydronephrose bei VUR (Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Charité, Abteilung für pränatale Diagnostik und Therapie)

1.5. Diagnostisches Prozedere

Bestätigt sich im MCU der Verdacht auf einen VUR, so sollte vor der weiteren apparativen Diagnostik eine ausführliche Anamnese erhoben werden, um rezidivierende Harnwegsinfekte,

Miktionsprobleme, weitere urologische Erkrankungen bzw. andere Organsystemerkrankungen und ein mögliches familiäres Auftreten zu erfassen. Die körperliche Entwicklung und der Blutdruck müssen von Anfang an regelmäßig kontrolliert werden, da diese im Rahmen einer Niereninsuffizienz pathologisch ausfallen können.

1.5.1. Untersuchungsmethoden

Eine umfassende urologische Diagnostik erlaubt die anatomische und funktionelle Beurteilung des Harntraktes, die zur Einschätzung des VUR und seiner Therapie wichtig ist. In der klinischen Routinediagnostik hat sich die Kombination von Ultraschall, Miktionszysturethrographie und Szintigraphie bewährt.

Das *MCU* stellt dabei die entscheidende Untersuchung dar (Belman 1995, Ring 1993, Blane 1993). Die Schweregradeinteilung des VUR erfolgt nach der bereits beschriebenen internationalen Klassifikation, wobei man den intermittierenden Charakter des VUR bedenken muß (Treves 1994, Blane 1993, Jequier 1989, Köllermann 1967): von Untersuchung zu Untersuchung kann sich der Schweregrad ändern, was die definitive Einordnung erschwert. Trotzdem ist das MCU die Untersuchung der Wahl und erkennt insbesondere auch die niedrigen Grade. Zudem werden eventuelle Divertikel oder Veränderungen der Urethra mit dieser Methode dargestellt. Postnatal sollte das erste MCU zwischen der vierten und sechsten Lebenswoche stattfinden, eine dringliche Indikation besteht bei Verdacht auf Urethralklappen (Beetz 2002).

Zur Beurteilung der Nierengröße und -lage, des Nierenbeckenkelchsystems und eventueller Anomalien (auch bezüglich der Ureteren) findet ein *Ultraschall* als Eingangsuntersuchung statt und macht als nichtinvasive und strahlenfreie Methode häufige Verlaufskontrollen möglich (Hofmann 1981). Postnatal sollte erst nach vier Tagen die erste Untersuchung erfolgen, da sich die Flüssigkeitsaufnahme und Urinproduktion in dem Zeitraum noch umstellt (Beetz 2002, Scott 1988) und Harntransportstörungen danach wieder sichtbar werden (Bollmann 1989). Eine „Ersatzuntersuchung“ für das MCU ist der Ultraschall nicht (Foresman 2001).

Die *Szintigraphie* im Rahmen eines VUR findet statt zum Nachweis von funktionsfähigem Nierenparenchym, zur Bestimmung der seitengetrennten Nierenfunktion und zur Beurteilung der Nierenperfusion. Dabei wird ^{99m}-Technetium-DMSA (Dimercapto-Succinic-Acid) für die statische Nierenszintigraphie und ^{99m}-Technetium-MAG3 (Mercaptoacetyltriglycin) für Nierensequenzszintigraphie (Beetz 2002, Hermann 1998) angewandt. Die Strahlenbelastung hat

sich durch die neueren Untersuchungstechniken soweit verringert, daß sie auch bei Säuglingen anwendbar und aussagekräftig ist (von Schulthess 1996). Beetz 2002 empfiehlt die Untersuchung nicht vor der 5. - 6. Lebenswoche. Im Vergleich zum Ultraschall und Ausscheidungsurogramm werden Nierennarben am verlässlichsten dargestellt (Goldman 2000, Nguyen 2000, Lavocat 1997, Yen 1994, Shanon 1992).

Die Zystoskopie trifft Aussagen zur Ostienkonfiguration, eventuell vorhandenen Celen oder einer trabekulierten Harnblase und v.a. der Urethra. Präoperativ kann dadurch die Art der Refluxplastik ausgewählt werden, wobei dies oftmals in derselben Narkose der eigentlichen Operation geschieht (Najmaldin 1990b). Therapeutisch einsetzbar ist die Zystoskopie zur Ostienunterspritzung, Ureterocelenschlitzung, Klappenlaserung u.a.

Eine urodynamische Untersuchung wurde in dieser Studie v.a. bei einem bilateralen VUR und Miktionsproblemen veranlaßt, wobei manche Autoren diese Untersuchung für jedes Kind mit einem VUR empfehlen (Koff 1998).

Nur noch im Bedarfsfall ist ein Ausscheidungsurogramm indiziert, wie z.B. bei präoperativ widersprüchlichen Befunden anderer Untersuchungen und offenen Fragen. In unserer Studie wurde diese Untersuchungsmethode aufgrund des großen Erfassungszeitraumes noch häufig vorgenommen.

Für das gesamte diagnostische Procedere gilt, daß Verzögerungen in der Diagnosestellung und der weiterführenden Diagnostik, die laut Smellie 1994 zu einem hohen Prozentsatz auftreten, vermieden werden müssen, um eine frühzeitige und effektive Therapie zu ermöglichen.

1.6. Therapie des Vesikoureteralen Reflux

Jedes Kind mit einem VUR muß individuell behandelt werden, da der Krankheitsverlauf und das Spektrum an Symptomen und Problemen in nahezu jedem Fall anders ist. Verschiedenste Parameter, wie der Refluxgrad, die Funktion und das Wachstum der Niere und der Urin müssen dabei regelmäßig kontrolliert werden, um eine angemessene Therapie zu entscheiden.

Grundsätzlich kann der VUR konservativ oder operativ behandelt werden, wobei beide Möglichkeiten in der Literatur kontrovers diskutiert werden.

1.6.1. Konservative Therapie

Das konservative Management des VUR basiert auf der Beobachtung, daß der primäre VUR spontan sistieren (maturieren) kann. Denn mit dem Wachstum und der körperlichen Entwicklung der Kinder verändern sich auch die anatomischen Verhältnisse der vesikoureteralen Klappe, so daß der Reflux sich verbessern oder sogar komplett ausheilen kann (Stephens 1962). Studien dazu zeigen, daß bei 27 - 75% der Patienten nach ca. 1 - 3,3 Jahren eine Maturation eintritt (Kakizaki 1998, Zerlin 1993, Burge 1992, Gordon 1990, Steele 1989), wobei die Heilungschance und -dauer aber im einzelnen Fall von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird: entscheidend ist z.B. der Schweregrad des VUR, der niedriggradig (I/II) in 50 - 100%, mäßiggradig (III) in 30 - 70% und hochgradig (IV/V) in 4 - 47% spontan sistiert (Greenfield 1997b, Tamminen-Möbius 1992, Elder 1992, Burge 1992, Skoog 1987). Grad I und II sind dabei früher frei von Reflux (nach 1,56 Jahren) als Grad III-V (1,97 Jahre) (Wennerström 1998, Skoog 1987). Bezüglich des Zeitpunkts der Diagnosestellung bzw. des Alters des Kindes gibt es verschiedene Angaben in der Literatur: einerseits scheint ein VUR, der pränatal oder im ersten Lebensjahr diagnostiziert wird, häufiger und früher auszuheilen als bei älteren Kindern (Fichtner 1993, Ring 1993, Burge 1992, Steele 1989, Skoog 1987, Lenaghan 1976), während das Alter in anderen Studien keine Rolle spielt (Wennerström 1998, Greenfield 1997b, Tamminen-Möbius 1992). Eine Abhängigkeit vom Geschlecht liegt nicht vor (Greenfield 1997b, McLorie 1990). Daß ein unilateraler VUR häufiger maturiert als ein bilateraler (Tamminen-Möbius 1992), läßt sich nicht bestätigen (Wennerström 1998 - zur Dauer, Greenfield 1997b, McLorie 1990), und widersprüchlich diskutiert wird auch der mögliche Einfluß von Infektionen und Narben der Niere (Fichtner 1993, Tamminen-Möbius 1992, Roberts 1988, Report of the international reflux study committee 1981).

Liegt außerdem eine neurogene Blasenentleerungsstörung vor, heilt der VUR in 29 - 57% spontan unter der Therapie mit Antibiotika und Anticholinergica (Willemssen 2000, Amark 1998, Snodgrass 1998, Scholtmeijer 1990).

Im Fall von assoziierten Doppelanlagen scheint eine Maturation mit insgesamt 10 - 58% seltener einzutreten (Arnold 1997, Husmann 1991, Lee 1991), wobei die Heilungsdauer (Wennerström 1998) und -rate für die einzelnen Schweregrade (Lee 1991) sich nicht signifikant von Normalnieren unterscheiden.

Die konservative Therapie besteht, neben regelmäßigen Kontrollen des Urins, Gedeihens, Blutdrucks, Refluxgrades, Nierenwachstums und der -funktion, vor allem in der kontinuierlichen, prophylaktischen Gabe eines Antibiotikums, um Harnwegsinfektionen vorzubeugen. Üblich sind Trimethoprim/Sulfamethoxazol-Präparate, Amoxicillin, Cephalosporine, Nifurantoin etc. Die Antibiose sollte sofort nach Diagnosestellung begonnen und bis zur Ausheilung bzw. zwei aufeinanderfolgenden negativen MCU (Neel 2000, Greenfield 1996, Report of the international reflux study committee 1981) fortgesetzt werden, doch in 26 - 39% kommt es trotzdem zu Durchbruchsinfektionen (Farhat 2000, Tamminen-Möbius 1992, Jodal 1992, Gordon 1990). Gerade rezidivierende Infektionen stellen langfristig eine Gefahr dar, weil sie zu Narben in der Niere bzw. einer Schrumpfniere mit Funktionsverlust führen können (Yu 1997a, Naseer 1997, Greenfield 1997a, Shimada 1988). Speziell die Durchbruchsinfektionen, aber auch die möglichen Nebenwirkungen der Antibiotika und eine oftmals schlechte Compliance (Wan 1996a, Ransley 1978) stellen die konservative Therapie immer wieder in Frage. Trotzdem ergibt eine Studie von Ogan 2001, daß 81% der Eltern sich bei Diagnosestellung für die konservative Therapie entscheiden.

1.6.2. Operative und endoskopische Therapie

Für einen operativen Eingriff gibt es verschiedene Indikationen: rezidivierende Durchbruchsinfektionen, ein persistierender hochgradiger VUR und neue Narben unter konservativer Therapie stehen dabei an erster Stelle, gefolgt von Antibiotikaintoleranz, Noncompliance, Wunsch der Eltern nach einer Operation etc. (Barrieras 2000, Sheu 1998, Greenfield 1997a, Hjalmas 1992, Anderson 1991, McLorie 1990). In 90 - 100% wird der VUR durch eine Korrekturoperation geheilt (Barrieras 2000, Sheu 1998, Burbige 1996, Hjalmas 1992, Jansen 1990), bei der es sich häufig um eine Antirefluxplastik nach Politano-Leadbetter handelt, während Operationen nach Cohen, Lich-Grégoir und Glenn-Anderson seltener sind (Sheu 1998, Hjalmas 1992, Jansen 1990, Wallace 1978). Dabei ist der Erfolg weder abhängig von der Operationstechnik (Sheu 1998, Kumar 1998) noch vom Alter des Kindes (Upadhyay 1999, Liu 1998, Greenfield 1993), wohingegen bei einem niedriggradigeren VUR höhere Erfolgsaussichten bestehen, als bei einem hochgradigen (Elder 1997).

Postoperativ kann der VUR in bis zu 8% der URE persistieren (Upadhyay 1999, Sheu 1998, Greenfield 1993, Hjalmas 1992), wobei manche Autoren einen VUR niedrigeren Grades als transient und nicht signifikant einordnen (Hjalmas 1992). Nach einem unilateralen Eingriff entsteht in ca. 5 - 19% kontralateral ein neuer VUR (Minevich 1998, Diamond 1996, Hoenig

1996), für die Entstehung gibt es aber keine einheitliche Erklärung (Minevich 1998, Diamond 1996). Eine weitere Komplikation ist die Obstruktion des operierten Ureters, die in bis zu 9% auftritt (Elder 1997).

Vor der eigentlichen Korrekturoperation sind bei einer hochgradigen Nierenbeckendilatation manchmal entlastende Maßnahmen indiziert (kutane Ureterostomie oder Nephrostomie, Cystofix etc.), und auch Grunderkrankungen eines sekundären VUR müssen behoben werden. Wird dann schon eine Maturation beobachtet, sind sogar weitere und größere Eingriffe überflüssig.

Eine Alternative zur Antirefluxplastik ist die endoskopische Unterspritzung des insuffizienten Ostiums: in dieser Studie wurde häufig noch Eigenblut und seltener Kollagen verwandt, während andere Autoren u.a. Teflon (Chertin 2002, Kumar 1998, Puri 1998), Silikon (Herz 2001, Dodat 1998, Smith 1994) und eine Kombination aus Dextran und Hyaluronsäure (Capozza 2002, Läckgren 2001, Stenberg 1995) injizieren. Dabei wird angestrebt, ein Material zu finden, das gut injiziert werden kann, eine adäquate Konsistenz hat, weder eine Allergie noch Entzündung hervorruft, nicht migriert und nicht schrumpft (Ortenberg 1998). Die Heilungsrate dieser Methode liegt nach einer Injektion bei 57 - 75% und kann nach mehreren Eingriffen auf 95% gesteigert werden. Doch die mehrmaligen Eingriffe und das schlechtere Ergebnis bei einem hochgradigen VUR und einer neurogenen Blasenentleerungsstörung geben der Antirefluxplastik häufig den Vorzug.

Eine Nephrektomie im Rahmen des VUR ist nur bei stark funktionsreduzierten oder funktionslosen Nieren indiziert. Persad 1994 und Krarup 1978 empfehlen aufgrund von möglichen Infektionen, dabei keinen Ureterstumpf stehen zu lassen. Cain 1998 zieht wegen der Schonung der Harnblase diese Methode dagegen vor, obwohl er auch Infektionen beobachtete.

Auch nach einem operativen Eingriff erhält jedes Kind eine prophylaktische Antibiose, unter der aber trotzdem 26 - 47% der Fälle eine Durchbruchinfektion entwickeln (Choi 1999, Greenfield 1997a, Jodal 1992, Wallace 1978). Dabei liegt manchmal eine postoperative Obstruktion zugrunde (Diamond 1996, Hjalmas 1992). Neue Narben oder eine Progression bereits vorhandener Narben werden in 8 - 31% (Naseer 1997, Yu 1997a, Weiss 1992, Hjalmas 1992) bzw. 6 - 12% (Hjalmas 1992, Weiss 1992, Jansen 1990) beobachtet, und die Nierenfunktion kann sich verschlechtern.

Es wird also deutlich, daß die operative Therapie rezidivierenden Durchbruchsinfektionen, einer Narbenentwicklung oder -progression und einer anteiligen Funktionsverschlechterung der Niere auch nicht vorbeugen kann (Olbing 2000). Lediglich Pyelonephritiden treten bei operierten Kindern signifikant seltener als bei konservativ behandelten Kindern auf (Weiss 1992, Jodal 1992).

Vor dem Hintergrund der spontanen Heilungsraten unter konservativer Therapie und der beschriebenen postoperativen Komplikationen bleibt der Zeitpunkt der Korrekturoperation ein kontroverses Thema. McLorie 1990 und Greenfield 1996 z.B. empfehlen nach 4 - 5 Jahren konservativer Therapie eines höhergradigen VUR eine Korrekturoperation anzuschließen, da immer noch ein erheblicher Prozentsatz an persistierenden VUR beobachtet wird. Barrieras 2000 entschließt sich dazu bereits nach zwei Jahren. Scott 1993 und Belman 1995 sprechen sich generell für eine Operation nach zwei bis drei Jahren aus. Insgesamt geben nur wenige Autoren diesbezüglich definitive Empfehlungen.

1.7. Chronische Erkrankungen

Die große Gefahr, die von einem VUR ausgeht, ist die bereits erwähnte Refluxnephropathie, die bei 34 - 49% der Kinder (Polito 2000, Bailey 1992, Olbing 1992, Jansen 1990, Lenaghan 1976) bereits bei Diagnosestellung des VUR diagnostiziert wird. Dieser Begriff wurde 1973 von Bailey eingeführt, basierend auf der Beobachtung, daß ein intrarenaler (hochgradiger) VUR auch in Abwesenheit von Harnwegsinfekten zu Narben der Nierenrinde führen kann (Bailey 1973).

Den sogenannten „Wasserhammereffek“ bei einem sterilen VUR machte bereits 1960 auch Hodson für den Nierenschaden verantwortlich (Hodson 1960). 1978 erklärten Ransley und Risdon wiederum, daß eine entscheidende Voraussetzung für Narben Harnwegsinfektionen seien („Big Bang-Theorie“) und der sterile VUR allein ungefährlich sei (Ransley 1978). Da im Laufe der verschiedenen Studien sowohl die eine als auch die andere Beobachtung gemacht wurde (Sweeney 2001, Greenfield 1997a, Scott 1993, Crabbe 1992), gilt eine Kombination aus einem hochgradigen VUR und Harnwegsinfektionen als ausschlaggebend (Report of the international reflux study committee 1981).

Ein besonderes Problem stellt dabei die „Fetale Refluxnephropathie“ dar: 29 - 50% der pränatal auffälligen Kinder mit einem VUR haben Narben, ohne daß jemals eine Infektion nachgewiesen wurde (Polito 2000, Yu 1997b, Scott 1993, Burge 1992, Najmaldin 1990b). Ob in diesen Fällen

der fetale VUR durch Druckeinwirkung oder eventuell postnatal „übersehene“ Infektionen (Ring 1993, Crabbe 1992, Najmaldin 1990b) die Ursache sind, ist ungeklärt. Bedacht werden muß aber auch, daß eine primäre Dysplasie vorliegen kann, die durch das anormale Einwachsen der Ureterknospe in das metanephrogene Blastem während der Embryonalzeit entsteht (Mackie 1975). In dem Fall handelt es sich nicht um eine fetale Refluxnephropathie.

Die Refluxnephropathie führt letztendlich zur eingeschränkten Nierenfunktion und ist in 20 - 50% (Churchill 1992, Pistor 1985, Habib 1973) verantwortlich für eine Niereninsuffizienz bis hin zum terminalen Nierenversagen (Elder 1997). In einer großen Studie von 1989 steht die Refluxnephropathie außerdem mit 4,1% an fünfter Stelle als Indikation für eine Nierentransplantation bei Kindern (Committee of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study 1990). Kompliziert werden kann die ausgelöste Niereninsuffizienz weiterhin durch einen Hypertonus in bis zu 38% der Fälle (Shanon 1990) und eine Wachstumsretardierung (Polito 1996, Sutton 1989, Pintér 1988, Smellie 1983, Smellie 1981, Merrell 1979).

Deshalb wurde in den letzten Jahren immer wieder versucht, prognostische Marker für eine drohende oder progrediente Refluxnephropathie zu etablieren: im Urin wurde bei Kindern mit einem VUR und Narben z.B. Interleukin-8, Interleukin-6 oder beta-2-Mikroglobulin signifikant erhöht gefunden (Chiou 2001, Wang 2001, Haraoka 1996, Assadi 1996), gleiches gilt für alpha-1-Mikroglobulin bei einer Progression der Narben (Konda 1997). Im Blut wurden assoziierte erhöhte Spiegel an endothelialen Leukozytenadhäsionsmolekül 1 (ELAM-1) und Procalcitonin beobachtet (Benador 1998, Kobayashi 1997).

1.8. Zielstellung

Diese retrospektive Studie stellt einen Beitrag zu Antworten hinsichtlich des Stellenwertes der pränatalen Diagnostik und der Therapiemöglichkeiten des VUR dar. Unter Berücksichtigung einzelner Diagnosegruppen sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie stellt sich der VUR pränatal dar?
2. Inwieweit stimmen die pränatalen Diagnosen mit den postnatalen überein?
3. Wie stellt sich der VUR in anderen Altersgruppen dar?
4. Welche Untersuchungen wurden mit welchen Ergebnissen durchgeführt?
5. Wie lange erfolgte eine konservative Therapie?
6. Welche Komplikationen ergaben sich?

7. Was waren die Indikationen für eine Korrekturoperation?
8. Wie war die Ausgangssituation vor dem operativen Eingriff?
9. Welcher Erfolg konnte erzielt werden?

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Die vorliegende retrospektive Studie analysiert die Daten von 88 Kindern mit einem vesikoureteralen Reflux, die in der Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie der Charité zwischen 1980 und 1995 wegen des VUR einem diagnostischen oder operativen Eingriff unterzogen wurden. Kinder ohne jeglichen Eingriff wurden nicht mit in die Studie einbezogen. Je nach Diagnosezeitpunkt begann die Datenerfassung bereits pränatal und wurde postnatal fortgesetzt oder fing erst in den Monaten bzw. Jahren nach der Geburt an. Dabei lagen von den einzelnen Kindern Daten über einen Zeitraum von einem Monat bis hin zu zehn Jahren vor, die mittlere Zeit betrug drei Jahre.

Retrospektiv wurde durch die Patientenakten der Mütter festgestellt, ob sich bereits pränatal im Ultraschall Auffälligkeiten im harnableitenden System der Kinder zeigten. Dafür erfolgte die Einsichtnahme in die mütterlichen Akten in der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Charité bei Herrn Professor Bollmann, Leiter der Abteilung für pränatale Diagnostik und Therapie. Für den postnatalen Verlauf wurden die Patientenakten in der Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Klinik für Neonatologie und der Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie der Charité hinzugezogen.

Bei Abschluß dieser Studie waren noch 14 Kinder in der Dispensairebetreuung der Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie der Charité.

Bei der Auswertung und Einordnung der Ergebnisse muß der lange Erfassungszeitraum berücksichtigt werden, da sich Therapiekonzepte, Operationstechniken usw. in den Jahren geändert haben.

2.2. Erfasste Daten

Folgende Daten wurden für jedes Kind zusammengestellt:

Tabelle 1: Erfasste Daten

Geschlecht	(im Verlauf:)	konservative Therapie
	Pränataler/postnataler US	operative Therapie
Symptome/Hinweise	MCU	
Diagnosezeitpunkt	Szintigraphie	chronische Erkrankungen
	AU	
betroffene ureterorenale Einheit	Zystomanometrie	
	Zystoskopie	
Grunderkrankungen		
assoziierte Erkrankungen	Urinbefunde/Infektionen	
Erkrankungen anderer Organsysteme		

2.3. Gruppeneinteilungen

Die Kinder wurden je nach Diagnosezeitpunkt in drei Gruppen eingeteilt, da es hinsichtlich der Therapie und Prognose unterschiedliche Ansatzpunkte und Verläufe gibt.

Gruppe 1 beinhaltet 36 Patienten, bei denen bereits im pränatalen Ultraschall des harnableitenden Systems Auffälligkeiten gesehen wurden (darunter fällt auch ein Kind, das nach einer Ureterocelenschlitzung einen VUR entwickelte). In dieser Gruppe finden sich 57 betroffene ureterorenale Einheiten. Der Gruppe 2 wurden 18 Patienten zugeteilt, die im ersten Lebensjahr (zwischen dem 8. Lebenstag und 11. Lebensmonat) durch entsprechende Symptome auffielen. Hier handelt es sich um 30 betroffene ureterorenale Einheiten. In der Gruppe 3 befinden sich 34 Patienten, bei denen erst nach dem ersten Lebensjahr (zwischen dem 13. Lebensmonat und 13. Lebensjahr) ein VUR diagnostiziert wurde, entsprechend 54 ureterorenenalen Einheiten.

Tabelle 2: Aufteilung der Patienten in Gruppen

Gruppe	Anzahl d. Pat.	ureterorenale Einheiten
(1) pränatal	36	57
(2) im 1. Lebensjahr	18	30
(3) nach dem 1. Lebensjahr	34	54
<i>Summe</i>	88	141

Weiterhin gibt es pro Gruppe zwei Untergruppen: primärer und sekundärer VUR. Die Aufteilung der Patienten zeigt die Tabelle 3:

Tabelle 3: Aufteilung der Patienten in den Untergruppen

Untergruppe	pränatal	im 1. Lebensjahr	nach dem 1. Lebensjahr
(A) Primär	14	8	15
(B) Sekundär	22	10	19

Im Ergebnisteil werden zusätzlich weitere Gruppen verglichen. Dazu gehören: Mädchen und Jungen, einseitige und beidseitige Erkrankung, konservative und operative Therapie. Auch Kinder mit einer neurogenen Blasenentleerungsstörung oder Doppelanlagen werden getrennt betrachtet.

2.4. Diagnostische Mittel

Zu den Untersuchungsmethoden im Rahmen eines VUR gehören der Ultraschall, das MCU, die Szintigraphie, im Bedarfsfall ein Ausscheidungsurogramm, die Zystoskopie und die Zystomanometrie. Im Kapitel 1.5.1. „Untersuchungsmethoden“ erfolgten dazu nähere Erläuterungen.

Die Befunde der Kinder werden in den meisten Fällen nach ureterorenalen Einheiten (URE) bzw. Nieren zusammengefaßt und in Tabellen/Abbildungen dargestellt. Auf diese Weise werden bei den Kindern mit einem bilateralen VUR beide URE oder Nieren berücksichtigt und beschrieben, ohne Trennung von den Befunden der Kinder mit einem unilateralen VUR.

Bezüglich der Urinbefunde/Infektionen werden zwei Infektionsarten unterschieden: asymptomatische Bakteriurien, d.h. eine Vermehrung der pathogenen Keime im Urin ohne klinische Symptome, und fieberhafte Harnwegsinfekte.

2.5. Statistische Tests

Die statistischen Tests werden ausgehend von den Verteilungen und Skalierungen der Merkmalswerte ausgewählt. Als statistisch signifikant gilt ein p-Wert von $<0,05$.

Mit dem *Chi-Quadrat-Test* werden Vergleiche zwischen unverbundenen nominalen bzw. ordinalen Daten errechnet, wie z.B. Mädchen und Jungen, Diagnosezeitpunkten, Refluxgraden u.a. Der *U-Test nach Mann und Whitney* bzw. der *Kruskal-Wallis-Test* eignet sich zum Vergleich zweier bzw. mehrerer unverbundener Stichproben bei metrischen Daten, z.B. Anzahl von konservativ und operativ behandelten Kindern, Zeitpunkt der Korrekturoperation usw. Bei einer sehr kleinen Stichprobengröße wird der *exakte Test nach Fisher* hinzugezogen.

3. Ergebnisse

3.1. Zusammenfassung der Gruppen 1 - 3

In den folgenden Unterkapiteln werden die erhobenen Daten der drei Gruppen dargestellt, und dabei die jeweiligen Untergruppen A und B erläutert.

3.1.1. Diagnosezeitpunkt pränatal (Gruppe 1)

Zu dieser Gruppe zählen insgesamt 36 Kinder (zehn Mädchen und 26 Jungen) mit 57 betroffenen URE, bei denen sich bereits in der pränatalen Diagnostik Auffälligkeiten im harnableitenden System zeigten (Tabelle 4, nach Häufigkeiten sortiert) und in sechs Fällen der Verdacht auf einen VUR geäußert wurde. Eine pränatale Untersuchung fand bei den Kindern 3,6 Mal (errechneter Mittelwert) statt, wobei der erste Termin zwischen der 15. und 39. SSW lag.

Tabelle 4: Pränatale Ultraschallbefunde in Gruppe 1

Ultraschallbefunde	Anzahl d. Pat. Σ 36
Nierenbeckendilatation	30
Ureterdilatation/Kinking	19
zyst. Areal/Zystenniere	9
Megazystis	6
Nierenhypertrophie	3
Doppelanlage	3
Oligohydramnion	3
Polyhydramnion	2
Agénésie	1

Die Nierenbeckendilatation war insbesondere von mittlerer (5 – 10 mm) und wechselnder Größe (gering <5 mm bis hochgradig >10 mm). Bei 22 Kindern (61,1%) wurden pro Untersuchung oder im Verlauf kombinierte Befunde der obigen Tabelle erhoben. Dabei waren die Auffälligkeiten nicht immer auf der postnatal diagnostizierten Refluxseite, sondern in neun Fällen auch auf der kontralateralen Seite bzw. in acht Fällen mit einem bilateralen VUR nur einseitig.

3.1.1.1 Untersuchungsbefunde postnatal

Es fanden sich drei Erkrankungen anderer Organsysteme: eine spastische Tetraparese, verbunden mit einer Entwicklungsverzögerung, eine laterale Bauchwandspalte und ein kaudales Regressionssyndrom.

Der erste postnatale Ultraschall von 29 Kindern wurde am vierten Lebenstag (errechneter Median) vorgenommen und der pränatalen Untersuchung in Tabelle 5 gegenübergestellt:

Tabelle 5: Postnatale Ultraschallbefunde in Gruppe 1 im Vergleich

Ultraschallbefunde	Anzahl d. Pat. Σ 29	
	pränatal	Postnatal
Nierenbeckendilatation	25	22
Ureterdilatation/Kinking	14	21
zyst. Areale/Zystenniere	7	3
Megazystis	3	-
Nierengröße <3. Perz.	-	2
Nierenhypertrophie	2	3
Doppelanlage	3	5
Agenesie	1	1

Betrachtet man nur die Ultraschallbefunde der später diagnostizierten Refluxseite (46 URE), ergibt sich folgende Verteilung:

Tabelle 6: Postnatale Ultraschallbefunde in Gruppe 1 auf der Refluxseite

Ultraschallbefunde	Anzahl d. URE Σ 46
Nierenbeckendilatation	23
Ureterdilatation/Kinking	23
Parenchymsaumverschmälerung	11
Doppelanlagen	5
Nierenvergrößerung	3
zyst. Areale/multiz. dyspl. Niere	2
Nierengröße <3. Perz.	2

Auch der postnatale Ultraschall läßt am häufigsten eine Nierenbecken- bzw. Ureterdilatation erkennen.

Bei einseitigem VUR wuchs auf der nicht refluxiven kontralateralen Seite zu dem Zeitpunkt eine von elf Nieren oberhalb der 97. Perzentile, eine Niere zeigte eine

Parenchymsaumverschmälerung und zwei Nieren eine Hohlsystemdilatation. Die anderen Nieren stellten sich unauffällig dar.

Neben dem VUR wurden pränatal noch andere Verdachtsdiagnosen geäußert, die sich im ersten postnatalen Ultraschall bei keinem der Patienten bestätigen ließ:

Tabelle 7: Pränatale Verdachtsdiagnosen in Gruppe 1 im Vergleich

Verdachtsdiagnosen	Anzahl d. Patienten Σ 36		
	pränataler Ultraschall	postnataler Ultraschall	durch andere Untersuchungen bestätigt
prävesikale Ureterstenose	6	-	2
Ureterabgangsstenose	4	-	-
Harnröhrenklappen	3	-	1
Ureterstenose	2	-	1
Ureterocele	1	2	1
„gestaute Urethra“	1	-	(Urethralklappen)

Bei zwei Kindern (13,29) fanden bereits pränatal Eingriffe statt (s. Seite 44).

Durchschnittlich am siebten Lebenstag (errechneter Median) wurde das erste MCU durchgeführt, welches in 48 URE einen VUR zeigte (grau unterlegte Säulen). Bei neun Kindern trat der VUR rechtsseitig und bei 13 Kindern linksseitig auf, in weiteren 13 Fällen war er bilateral.

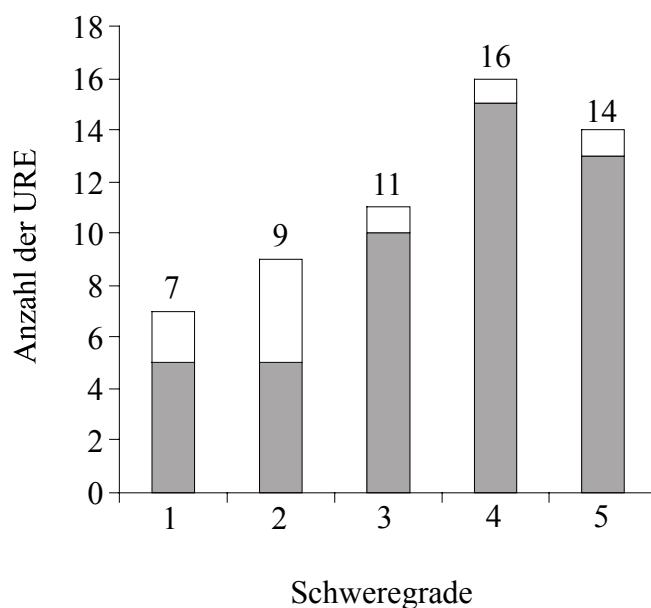


Abbildung 4: Schweregradverteilung in Gruppe 1 zum Zeitpunkt 1

Acht Kinder mit einem zunächst einseitigen VUR entwickelten im fünften Lebensmonat (errechneter Median) einen kontralateralen VUR bzw. bei einem Kind wurde erst nach einer Ureterocelenschlitzung ein VUR ausgelöst (weißer Säulenanteil). Damit ergibt sich eine neue Seitenverteilung von sieben rechtsseitigen, neun linksseitigen und 20 bilateralen VUR.

Bei elf Kindern mit einem unilateralen und 19 Kindern mit einem bilateralen VUR (49 URE) wurde am 15. Lebenstag (errechneter Median) eine Szintigraphie durchgeführt. Drei Nieren (zwei multizystisch dysplastische Nieren (10,34), eine Niere mit einer massiven Hydronephrose (33)) stellten sich funktionslos dar.

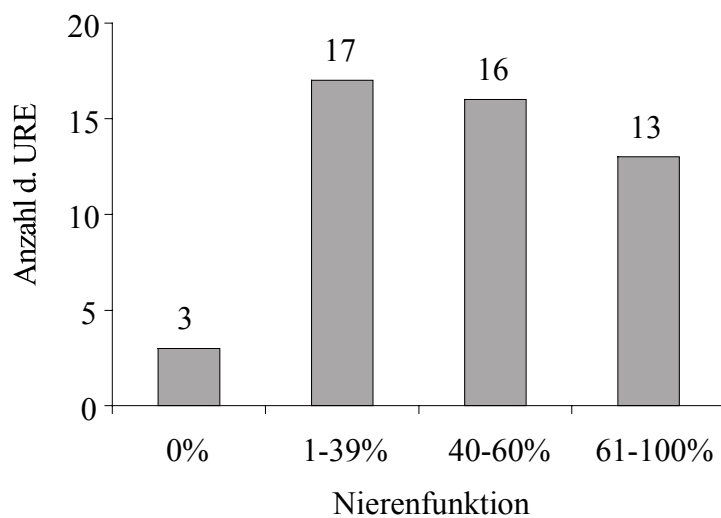


Abbildung 5: Nierenfunktion in Gruppe 1 zum Zeitpunkt 1

Bei 28 Kindern (entsprechend 43 betroffenen URE) wurde am 15. Lebenstag (errechneter Median) auch ein AU durchgeführt:

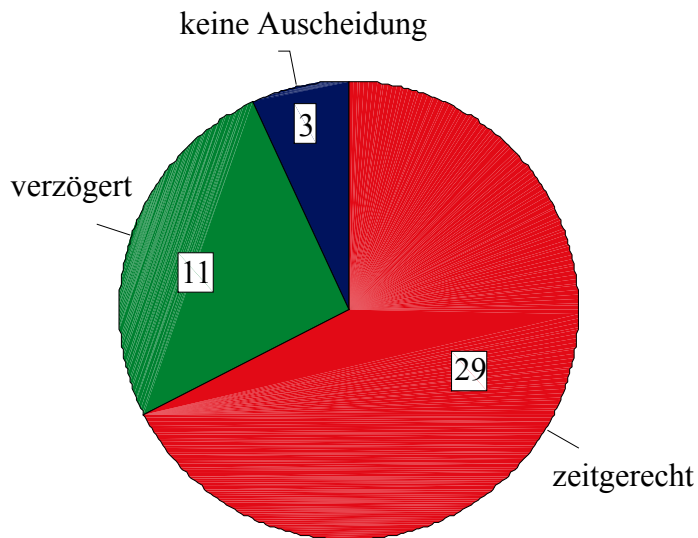


Abbildung 6: Ausscheidungsverhältnisse in Gruppe 1 zum Zeitpunkt 1

Die Nieren ohne Ausscheidung gingen in zwei Fällen (21,32) einher mit einer stark reduzierten Nierenfunktion (<15% Funktionsanteil) und in einem Fall (10) handelte es sich um eine angeborene funktionslose, multizystisch dysplastische Niere. Bei den Nieren mit einer verzögerten Ausscheidung ergab die Szintigraphie in sieben der elf Nieren eine eingeschränkte Funktion und in einem Fall lag eine Ureterabgangsstenose zu Grunde. In einer Niere (30) mit reduziertem Funktionsanteil wurden pyelonephritische Veränderungen diagnostiziert. Von drei Kindern fehlte zu dem Zeitpunkt eine vergleichende Szintigraphie.

Von den zwölf kontralateralen, refluxfreien Nieren stellte sich eine funktionslose multizystisch dysplastische Niere (29) im AU und der Szintigraphie nicht dar.

Bei einer Patientin wurde ein Sinus urogenitalis diagnostiziert, der im Rahmen eines kaudalen Regressionssyndroms auftrat. Das Mädchen wurde auf Grund eines linksseitigen VUR Grad IV in die Studie aufgenommen.

Im Verlauf wurden in Kontrolluntersuchungen, wie auch schon in den ersten Untersuchungen, bei einigen Kindern weitere zusätzliche Erkrankungen festgestellt. Unter Berücksichtigung der Urodynamik, die bei acht Kindern im zehnten Lebensmonat (errechneter Median) eine neurogene Blasenentleerungsstörung zeigte, gehörten damit insgesamt 22 Kinder (33 betroffene URE) zu der Untergruppe 1B des sekundären VUR (61% in Gruppe 1).

Tabelle 8: Sekundärer VUR in Gruppe 1

Diagnose	Anzahl d. URE Σ 33
Blasenentleerungsstörung	14
Urethralklappen	6
prävesikale Ureterstenose	6
celentragende Doppelanlage	5
einfache Ureterocele	2
Meatusstenose	2
S. urogenitalis	1

Die Anzahl der Blasenentleerungsstörungen, Urethralklappen und Meatusstenosen beziehen sich auf die betroffenen URE. Bei acht Kindern waren die aufgelisteten Erkrankungen z.T. untereinander kombiniert.

Damit verbleiben in der Untergruppe 1A des primären VUR 14 Kinder (entsprechend 24 betroffene URE), wobei die Daten der beiden Untergruppen in den folgenden Unterkapiteln ausführlicher erläutert werden.

Außerdem hatten 13 Kinder der Gruppe 1 assoziierte Erkrankungen:

Tabelle 9: Assoziierte Erkrankungen in Gruppe 1

Assoziierte Erkrankungen	Anzahl d. URE	
	ipsilateral Σ 15	kontralateral Σ 2
Doppelanlage	12	-
Zystenniere	2	1
Ureterabgangstenose	1	-
Agenesie	-	1

Diese Befunde, der weitere Verlauf, die Therapie und deren Ergebnis werden in den folgenden Unterkapiteln nochmal getrennt für den primären und sekundären VUR dargestellt.

3.1.1.2 Primärer VUR in Gruppe 1 (Untergruppe 1A)

Zu dieser Untergruppe zählten 14 Kinder (24 URE, drei Mädchen, elf Jungen). Angefangen mit dem pränatalen Ultraschall zeigten sich folgende Auffälligkeiten im harnableitenden System:

Tabelle 10: Pränatale Ultraschallbefunde in Untergruppe 1A

Ultraschallbefunde	Anzahl d. Pat. Σ 14
Nierenbeckendilatation	12
Ureterdilatation/Kinking	6
zyst. Areale/Zystenniere	6
Megazystis	3
Agenesie	1

Der erste postnatale Ultraschall (16 betroffene URE) ist in der folgenden Tabelle zu sehen:

Tabelle 11: Postnatale Ultraschallbefunde in Untergruppe 1A

Ultraschallbefunde	Anzahl d. URE Σ 16
Nierenbeckendilatation	7
Ureterdilatation/Kinking	7
Parenchymsaumverschmälerung	3
zyst. Areale / multiz. dyspl. Niere	2
Nierenvergrößerung	1
Doppelanlage	1

Eine von drei kontralateralen Nieren wuchs oberhalb der 97. Perzentile bei einem einseitigem VUR.

Die nächste Tabelle zeigt die Schweregradverteilung unter Berücksichtigung der Kinder, die erst zu einem späteren Zeitpunkt einen VUR entwickelten (vier URE):

Tabelle 12: Schweregradverteilung in Untergruppe 1A

Schweregrad	Anzahl d. URE Σ 24
I	3
II	7
III	1
IV	8
V	5

Der VUR trat in zwei URE rechts bzw. links auf und war bei 10 Kindern bilateral.

Die Szintigraphie zeigte folgende Befunde (zwei multizystisch dysplastische Nieren waren funktionslos):

Tabelle 13: Nierenfunktion in Untergruppe 1A zum Zeitpunkt 1

Nierenfunktion	Anzahl d. URE Σ 22
0%	2
1 - 39%	5
40 - 60%	8
61 - 100%	7

Das Ausscheidungsurogramm ergab folgende Befunde:

Tabelle 14: Ausscheidungsverhältnisse in Untergruppe 1A zum Zeitpunkt 1

Ausscheidung	Anzahl d. URE Σ 18
zeitgerecht	12
verzögert	4
nicht vorhanden	2

Die beiden Kinder mit den oben genannten funktionslosen Zystennieren zeigten keine Ausscheidung. Die Nieren mit einer verzögerten Ausscheidung waren in drei Fällen mit einer szintigraphisch reduzierten Funktion und in einem Fall mit einer Ureterabgangsstenose verbunden.

Die nächste Tabelle zeigt die assoziierten Erkrankungen von sieben Kindern:

Tabelle 15: Assoziierte Erkrankungen in Untergruppe 1A

Assoziierte Erkrankungen	Anzahl d. URE	
	ipsilateral Σ 5	kontralateral Σ 2
Doppelanlagen	3	-
zyst. Areale/multiz. dyspl. Niere	1	1
Ureterabgangsstenose	1	-
Agenesie	-	1

Die Entwicklung des VUR, das Wachstum der Niere, ihre Funktion und Ausscheidung werden im Folgenden getrennt für die konservativ und operativ behandelten Kinder beschrieben.

3.1.1.3 Konservative Therapie in Untergruppe 1A (primärer VUR)

Nur ein Junge (18) wurde ausschließlich konservativ behandelt: trotz des VUR Grad V beidseits erbrachte die Kontrollzystoskopie eine unauffällige Ostienmorphologie. Während der

nachfolgenden Beobachtungszeit (40 Monate) verbesserte sich der VUR auf Grad II beidseits, so daß bei normaler Nierenfunktion und altersgerechtem Nierenwachstum weiter abgewartet wird. Infektionen wurden nicht beobachtet.

Acht weitere Kinder (3,10,12,27,28,32,34,35) mit einem bilateralen VUR wurden zwischen einem und 32 Monaten nach Diagnosestellung einseitig operiert, während die kontralaterale Seite beobachtet wurde. Bei zwei Patienten (10,34) wurde der VUR Grad II bzw. I nicht wieder kontrolliert. Der Ultraschall zeigte in beiden Fällen Normalbefunde, die Szintigraphie von Patient (34) einen Funktionsanteil von 100%. Bei vier weiteren Kindern (3,12,28,35) war der VUR (in drei Fällen Grad II, in einem Fall Grad I) nach sieben bis 22 Monaten Persistenz ausgeheilt. Der Ultraschall ergab bei jeweils zwei Patienten Normalbefunde (3,12) bzw. eine Nierengröße oberhalb der 97. Perzentile (28,35). Die Szintigraphie zeigte bei Patient (3) eine anteilig normale Nierenfunktion, bei den drei anderen lag diese zwischen 61 und 80%. Bei den letzten Patienten (27,32) persistierte der VUR Grad I bzw. II über 27 bzw. zehn Monate. Der Ultraschall und die Szintigraphie zeigten im ersten Fall unauffällige Befunde, im zweiten Fall eine hypertrophierte Niere mit einer anteiligen Funktion von 85%. Alle acht Patienten entwickelten Durchbruchsinfektionen.

3.1.1.4 Präoperative Befunde in Untergruppe 1A (primärer VUR)

Elf Kinder (18 URE) wurden zwischen dem ersten und 32. Lebensmonat an zwölf URE korrigierend operiert (errechneter Median acht Monate). Bei zwei Kindern wurde die betroffene Niere entfernt. Die Tabelle A2 (Anhang) zeigt eine Übersicht der präoperativen MCU und OP-Indikationen.

Ausschlaggebend für eine Korrekturoperation waren in acht von elf Fällen (72,7%) rezidivierende Infektionen trotz Antibiose und in drei Fällen (27,3%) eine VUR-Verschlechterung (einzelne Beobachtungszeiträume s. Tabelle A2).

Präoperativ hatte sich der VUR in sechs URE verschlechtert, war in sieben URE unverändert und in zwei URE verbessert. Außerdem wurden drei neue VUR Grad II bzw. IV kontralateral diagnostiziert.

Der kontrollierende Ultraschall von acht Kindern (zwölf URE) ergab, daß vier Patienten in sechs Nieren unveränderte Befunde zeigten (12bds,16bds,25,29). Bei zwei weiteren Patienten (5,24) war der Parenchymsaum verschmälert und die Nierenfunktion reduziert, Patient (5) zeigte dabei

eine progrediente Nierenbecken- und Ureterdilatation und eine Nierengröße oberhalb der 97. Perzentile, Patient (24) einen erstmals hochgradig dilatierten Ureter. Bei Patient (28) hatte sich der Parenchymsaum der rechten Niere normalisiert (Funktionsanteil 69%), während das linke Nierenbecken dilatiert blieb. Und bei Patient (27) war die rechtsseitige Nierenbeckendilatation regredient, aber der Parenchymsaum der linken Niere stellte sich zu schmal dar (dabei ausgeglichene Seitenverteilung der Nierenfunktion).

Die gesunde kontralaterale Seite der Kinder mit einem einseitigen VUR (24,25,29) zeigte sich in allen drei Fällen unverändert.

Eine Szintigraphie wurde bei sieben Kindern (zehn URE) präoperativ veranlasst (5,12,24,25,27,28,29): fünf Kinder zeigten unveränderte Befunde (5,24,29,27,28), und vier dieser Kinder entwickelten in dieser Zeit Durchbruchsinfektionen (24,27,28,29). Eine neue Funktionsminderung der Niere von 40% auf 31% wurde bei einem Kind diagnostiziert (25) und dabei rezidivierende asymptomatische Bakteriurien beobachtet. Außerdem war sonographisch eine Hydronephrose vor dem Hintergrund einer Ureterabgangsstenose nachzuweisen. Leicht verändert waren die Funktionsanteile bei dem letzten Kind (12), das einmal einen Harnwegsinfekt erlitt.

Die Ausscheidungsverhältnisse vor der Operation waren sowohl ipsi- als auch kontralateral nicht verändert.

Alle Kinder wurden bis zu ihrer ersten Operation antibiotisch abgeschirmt, wobei sieben der 13 Kinder (53,8%) noch in der ersten Lebenswoche die Antibiose erhielten. Bei zwei Kindern erfolgte die Prophylaxe erst später, und bei vieren blieb der Zeitpunkt unklar. Durchbruchsinfektionen gab es bei elf Kindern (84,6%): acht Patienten litten unter rezidivierenden asymptomatischen Bakteriurien (drei hatten zusätzlich fieberhafte Harnwegsinfekte), und drei Kinder hatten einen einmaligen Harnwegsinfekt.

3.1.1.5 Operative Therapie in Untergruppe 1A (primärer VUR)

Im Verlauf wurde bei elf Kindern mit einem primären, überwiegend höhergradigen VUR eine Korrekturoperation veranlasst, bei einem Kind wurde vorher ein Cystofix angelegt (16), ein anderes Kind erhielt eine Ureterabgangsplastik (25). Bei zwei Patienten wurde eine Nephrektomie durchgeführt: in einem Fall (10) aufgrund einer refluxiven funktionslosen, multizystisch dysplastischen Niere, im anderen Fall (32) wegen einer anteiligen Nierenfunktion

<15% (nach einer initialen kutanen Ureterostomie wegen einer prävesikalen Stenose). Die Operationsarten sind in der folgenden Tabelle aufgelistet:

Tabelle 16: Operationsarten in Untergruppe 1A

Operationsarten	Anzahl d. URE Σ 14
ARP nach Politano-Leadbetter	9
Nephrektomie	2
Doppel-Politano	2
Cystofixanlage	2
ARP nach Cohen	1
kutane Ureterostomie	1
Ureterabgangsplastik	1

Eine Einteilung der Operationen nach Operationsanlaß zeigt die nächste Tabelle:

Tabelle 17: Operationen in Untergruppe 1A

Operationen	Anzahl d. URE Σ 12
Korrekturoperation	12
Entlastungsoperation	3
Reoperation wegen Komplikationen	-

(die beiden Nephrektomien sind nicht mit aufgeführt)

In der nächsten Tabelle ist die Auswertung der einzelnen Operationsarten zu sehen, wobei wegen eines fehlenden postoperativen MCU der Erfolg oft nicht beurteilt werden konnte:

Tabelle 18: Operationserfolg in Untergruppe 1A

Operationsarten	Anzahl d. URE Σ 12		
	Erfolg	kein Erfolg	kein MCU
ARP nach Politano-Leadbetter	4	-	5
Doppel-Politano	1	1	-
ARP nach Cohen	-	-	1

(die beiden Nephrektomien sind nicht mit aufgeführt)

3.1.1.6 Postoperative Untersuchungsbefunde in Untergruppe 1A (primärer VUR)

Die durchschnittliche postoperative Beobachtungszeit betrug fünf Monate (Median), bei Abschluß der Studie waren noch drei Kinder in der Dispensairebetreuung. Trotz antibiotischer Prophylaxe entwickelten acht von zwölf Kindern Infektionen: in sieben Fällen asymptomatische Bakteriurien (durchschnittliche Häufigkeit einmal) und ein Kind fieberhafte Harnwegsinfekte.

Infektionen nach einer Korrekturoperation ergaben sich sieben von zehn Kindern (ein Kind wurde in einer anderen Klinik operiert und betreut (16)).

Von acht Kindern konnte postoperativ ein MCU ausgewertet werden, das eine Heilung in sechs von acht operierten URE zeigte. In zwei URE persistierte der VUR trotz Operation mit einem niedrigeren Schweregrad (V auf II bzw. III auf II). Sieben kontralaterale, nicht operierte URE (zwei URE mit Grad I, vier URE mit Grad II und einmal Grad III) bei einem bilateralen VUR (3,10,2,27,28,34,35) waren in vier Fällen spontan geheilt, während ein VUR unverändert persistierte (Grad II). Von zwei Kindern (10,34) fehlte ein MCU.

Die postoperative Nierenfunktion von vier Kindern (vier operierte URE) wurde zwischen drei Wochen und 20 Monaten (Median 8,5 Monate) nach der Operation erhoben:

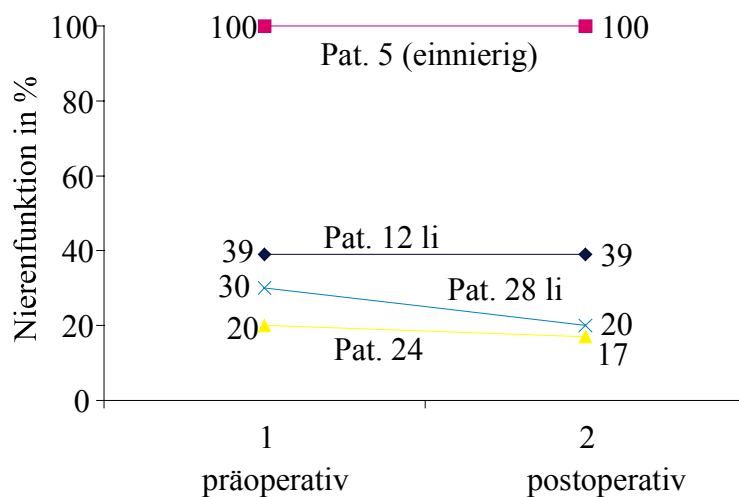


Abbildung 7: Nierenfunktion postoperativ in Untergruppe 1A

Bei Patient (5) lag kontralateral eine Nierenagenesie vor, und die operierte Niere zeigte ein altersgerechtes Wachstum. Infektionen wurden nicht beobachtet. Bei Patient (24) lag sonographisch noch eine Hydronephrose vor, bei Patient (12) zeigte der Ultraschall eine oberhalb der 97. Perzentile wachsende Niere mit einer Hydronephrose. Bei Patient (28),(24) und (12) traten rezidivierende asymptomatische Bakteriurien auf.

Die pathologischen Befunde der abschließenden Sonographie zwischen zwei Wochen und sieben Jahren (Median zehn Monate) postoperativ sind von zehn Kindern (zehn operierte URE) in der nächsten Tabelle zu sehen:

Tabelle 19: Ultraschallbefunde postoperativ in Untergruppe 1A

Ultraschallbefunde	Anzahl d. URE Σ 10
Nierenbeckendilatation	7
Nierenvergrößerung	3
Ureterdilatation	1
Parenchymsaumverschmälerung	1

Bei drei Patienten (24,25,27) waren die Befunde unverändert, während von drei anderen Kindern (3,34,35) ein präoperativer Vergleich fehlte: in einem Fall (35) zeigte sich die operierte Seite unauffällig, und bei den anderen beiden Kindern (3,34) lag eine Nierenbeckendilatation vor. Oberhalb der 97. Perzentile wuchs die operierte Niere erstmals bei drei weiteren Kindern (5,12,29), und in zwei Fällen (12,29) fiel dabei auch eine Erweiterung des Nierenbeckens auf; der präoperativ verschmälerte Parenchymsaum des einen Kindes (12) hatte sich wieder normalisiert, und die Nierenfunktion war leicht reduziert. Bei Patient (5) ließ sich weder die Hohlsystemdilatation noch die Parenchymsaumverschmälerung nachweisen. Auch bei Patient (28) wurde die präoperative Nierenbeckendilatation nicht mehr beobachtet, aber die Nierenfunktion hatte sich weiter verschlechtert. Dabei wurden rezidivierende asymptomatische Bakteriurien beobachtet.

Kontralateral bei einseitigem VUR waren drei Nieren (24,25,29) unauffällig.

Bei zwei Patienten (10,32) war die betroffene Niere entfernt worden: histologisch zeigte sich eine zystische Nierendysplasie (10) und eine chronisch-fibrosierende Pyelitis (32). Ein Patient (16) wurde in einer anderen Klinik operiert und damit nicht weiter beobachtet.

3.1.1.7 Sekundärer VUR in Gruppe 1 (Untergruppe 1B)

22 Kinder (33 URE, sieben Mädchen, 15 Jungen) hatten einen sekundären VUR:

Tabelle 20: Sekundärer VUR in Gruppe 1

Diagnose	Anzahl d. URE Σ 33
Blasenentleerungsstörung	14
Urethralklappen	6
prävesivale Ureterstenose	6
celentragende Doppelanlage	5
einfache Ureterocele	2
Meatusstenose	2
S. urogenitalis	1

Bei acht Kindern waren die Erkrankungen untereinander kombiniert.

Der pränatale Ultraschall ergab folgende Befunde:

Tabelle 21: Pränataler Ultraschall in Untergruppe 1B

Ultraschallbefunde	Anzahl d. Pat. Σ 22
Nierenbeckendilatation	18
Ureterdilatation/Kinking	13
Megazystis	4
zyst. Areale/Zystenniere	3
Nierenhypertrophie	3
Doppelanlage	3
Oligohydramnion	3
Polyhydramnion	2

Der erste postnatale Ultraschall von 19 Kindern (30 URE) ist in der nächsten Tabelle dargestellt:

Tabelle 22: Postnatale Ultraschallbefunde in Untergruppe 1B

Ultraschallbefunde	Anzahl d. URE Σ 30
Nierenbeckendilatation	16
Ureterdilatation/Kinking	16
Parenchymsaumverschmälerung	8
Doppelanlagen	4
Nierenvergrößerung	2
Nierengröße <3. Perz.	2

Zwei Nierenbecken- bzw. Ureterdilatationen und eine Parenchymsaumverschmälerung von insgesamt acht Fällen gab es kontralateral.

Die Schweregradverteilung in dieser Untergruppe ergab in 51,5% einen hochgradigen VUR. In fünf URE hatte sich der VUR erst im Verlauf entwickelt:

Tabelle 23: Schweregradverteilung in Untergruppe 1B

Schweregrad	Anzahl d. URE Σ 33
I	4
II	2
III	10
IV	8
V	9

Dabei wurden fünf rechtsseitige, sechs linksseitige und elf beidseitige VUR beobachtet.

In der nächsten Tabelle sind die ersten szintigraphischen Befunde dargestellt:

Tabelle 24: Nierenfunktion in Untergruppe 1B zum Zeitpunkt 1

Nierenfunktion	Anzahl d. URE Σ 27
0%	1
1 - 39%	12
40 - 60%	8
61 - 100%	6

Eine Niere war von Geburt an funktionslos.

Die folgende Tabelle zeigt die Ausscheidungsverhältnisse:

Tabelle 25: Ausscheidungsverhältnisse in Untergruppe 1B zum Zeitpunkt 1

Ausscheidung	Anzahl d. URE Σ 25
normal	17
verzögert	7
nicht vorhanden	1

Die oben genannte funktionslose Niere ließ keine Kontrastierung erkennen, in 28% war die Ausscheidung verzögert: dabei wurde in vier von sieben Fällen eine eingeschränkte Funktion diagnostiziert, bei zwei Kindern war die Funktion normal, bei einem Kind lag keine Szintigraphie vor. In einer Niere (mit reduziertem Funktionsanteil) ergaben sich pyelonephritische Veränderungen. Die kontralaterale Seite bei einem einseitigen VUR zeigte in allen zehn Nieren unauffällige Befunde.

Der weitere Verlauf wird wieder getrennt für die konservativ und operativ behandelten Kinder beschrieben.

3.1.1.8 Konservative Therapie in Untergruppe 1B (sekundärer VUR)

Vier Jungen (entsprechend sechs URE) von den insgesamt 22 Kindern wurden konservativ behandelt und zeigten bei ihrer letzten Kontrolluntersuchung folgende Schweregrade, die denen der ersten Untersuchung gegenübergestellt wurden.

Tabelle 26: Schweregrade in Untergruppe 1B im Vergleich

Patient	Schweregradverteilung		Zeitraum (Monate)
	erstes MCU	letztes MCU	
26	V rechts	II rechts	60
23	IV rechts, III links	III beidseits	34
15	V rechts	III rechts, I links	19
13	V beidseits	0 beidseits	79

Patienten 26, 23 und 15 bekamen auf Grund einer neurogenen Blasenentleerungsstörung zunächst Anticholinergica. Bei Patient 26 wird bei einem altersgerechten Nierenwachstum (allerdings wurden im Ultraschall auf der Oberfläche „Einziehungen“ gesehen) und leicht reduzierter Nierenfunktion rechts (38%) eine weitere Refluxmaturation abgewartet. Bei Patient 23 mit einer beidseitigen Doppelanlage wurden am elften Lebenstag außerdem Urethralklappen reseziert. Das Nierenwachstum und die Funktion waren altersgerecht bzw. normal, so daß weiter abgewartet wird. Bei Patient 15 mit einer celentragenden Doppelanlage rechts wurde im Verlauf kontralateral ein neuer VUR diagnostiziert. In der letzten sonographischen Untersuchung lag noch eine Hydronephrose der linken, oberhalb der 97. Perzentile wachsenden Niere vor, die im AU bestätigt wurde. Bei Patient 13 wurde bereits pränatal ein vesicoamniotischer Shunt zur Entlastung einer beidseitigen Hydronephrose angelegt. Ausführlicher Verlauf folgt auf Seite 44. Die Beobachtungszeit betrug insgesamt durchschnittlich 47 Monate (errechneter Median), während der jedes Kind antibiotisch abgeschirmt wurde. Trotzdem traten bei drei Patienten rezidivierende asymptomatische Bakteriurien und Harnwegsinfektionen (einmal bei Patient 26 und 23, rezidivierend bei Patient 13) auf. Zusammengefasst war der VUR bei einem der konservativ behandelten Kinder ausgeheilt, in drei URE war er verbessert, in einer gleich geblieben, und in einer weiteren wurde ein neuer VUR diagnostiziert.

Außerdem wurde bei vier Kindern (7,19,21,36) mit einem bilateralen VUR nur eine Seite operiert, während die kontralaterale Seite beobachtet wurde. Drei Patienten (7,19,21) hatten eine neurogene Blasenentleerungsstörung.

Bei Patient (7) verbesserte sich der VUR von Grad III auf II innerhalb von 14 Monaten bzw. nach der Operation der kontralateralen Seite. Der Ultraschall brachte Normalbefunde, und präoperativ betrug der Funktionsanteil 73%. Postnatal und postoperativ wurden asymptomatische Bakteriurien beobachtet. Der VUR Grad III von Patient (19) mit einer Urethraenge war nach 15 Monaten spontan geheilt. Im Ultraschall zeigte sich eine geringe Nierenbeckendilatation, die anteilige Nierenfunktion betrug 85%. Postoperativ wurden

zweimalig Harnwegsinfekte beobachtet. Auch bei Patient (21) heilte der VUR Grad III innerhalb von 21 Monaten aus. Sonographisch lagen altersgerechte Befunde vor, Infektionen wurden nicht beobachtet. Vom letzten Patient (36) mit einem VUR Grad II fehlte ein kontrollierendes MCU. Das Nierenwachstum war altersgerecht; präoperativ betrug die anteilige Nierenfunktion 75%; rezidivierende asymptomatische Bakteriurien und Harnwegsinfekte wurden beobachtet.

3.1.1.9 Präoperative Befunde in Untergruppe 1B (sekundärer VUR)

Insgesamt wurden 18 Kinder operiert: bei 12 Kindern wurde zwischen dem dritten Lebenstag und elften Lebensmonat ein Eingriff bezüglich der Grunderkrankungen vorgenommen, und bei zwölf Kindern mit 16 betroffenen URE zwischen dem vierten und 53 Lebensmonat (Median acht Monate) eine Korrekturoperationen an 14 URE. Bei einem Kind (6) wurde in einer zweiten Operation die kontralaterale Seite korrigiert, und bei drei Kindern (7,14,31) war eine Reoperation indiziert. Die präoperativen MCU und OP-Indikationen sind in Tabelle A3 (Anhang) zu sehen.

Indikationen für eine Korrekturoperation war ein persistierender VUR in sechs Fällen (50%), rezidivierende Durchbruchinfektionen in vier Fällen und bei jeweils einem Kind eine progredient eingeschränkte Nierenfunktion bzw. eine persistierende Hydronephrose (einzelne Beobachtungszeiträume s. Tabelle A3).

Bei fünf Kindern wurde der VUR vor der Operation kontrolliert und zeigte sich in drei URE gleichbleibend und in einer URE verbessert bzw. verschlechtert. Neu entwickelt hatte sich ein VUR Grad III.

Neun Kinder wurden vor der Korrekturoperation sonographisch kontrolliert: bei drei Kindern (2,8,31) waren die Befunde unverändert. Patient (36) mit einem bilateralen VUR zeigte erstmals eine linksseitige Hydronephrose mit anteilig eingeschränkter Nierenfunktion. Ein erweitertes Nierenbecken persistierte bei zwei Patienten (7,20): bei Patient (7) mit einer anteilig reduzierten Nierenfunktion, während sich der Parenchymsaum der anderen Seite normalisiert hatte; bei Patient (20) stellten sich der Parenchymsaum und die Ureterweite altersgerecht dar. Unauffällige Befunde hatten zwei Patienten (6,33), die postnatal noch Hydronephrosen, in dem einen Fall (6) verbunden mit einer Parenchymsaumverschmälerung und einer Ureterdilatation, erkennen ließen. Patient (30) mit einem bilateralen VUR zeigte erstmalig rechtsseitig eine Schrumpfniere, die anteilig nur 15% der Funktion aufwies, und linksseitig eine Niere, die oberhalb der 97.

Perzentile wuchs. Postnatal war die linke Niere altersgerecht entwickelt gewesen, und rechtsseitig hatte ein erweitertes Nierenbecken und Ureter vorgelegen.

Von fünf kontralateralen gesunden Nieren (2,6,8,20) blieben vier unauffällig (2,6,20), während eine Niere eine neue Nierenbeckendilatation erkennen ließ (8).

Sechs Kinder (acht URE) wurden noch einmal szintigraphisch untersucht: dabei zeigten drei Kinder unveränderte Befunde (2,7,30), wobei bei einem Kind (7) rezidivierende Infektionen beobachtet wurden. Verbessert hatte sich die Nierenfunktion in einem Fall nach einer Nephrostomie von 26% auf 50% (6) und in einem anderen Fall leicht von 26% auf 30% (8). Unausgeglichener zeigten sich die Funktionsanteile bei dem letzten Kind (36) mit einem bilateralen VUR (60/40% auf 75/25%). Auch hier wurden Durchbruchsinfektionen beobachtet.

Die Ausscheidungsverhältnisse vor der Operation waren sowohl ipsi- als auch kontralateral nicht verändert.

Alle Kinder wurden bis zu ihrer ersten Operation antibiotisch abgeschirmt, wobei elf der 18 Kinder noch in der ersten Lebenswoche die Antibiose erhielten. Bei sechs Kindern erfolgte die Prophylaxe erst später, und bei einem Patienten blieb der Zeitpunkt unklar. Außerdem bekamen drei (7,8,36) Kinder Anticholinergica. Durchbruchsinfektionen gab es bei sechs Kindern (33,3%): vier Patienten litten unter rezidivierenden asymptomatischen Bakteriurien (und zwei hatten zusätzlich fieberhafte Harnwegsinfekte) und zwei Kinder hatten fieberhafte Harnwegsinfekte.

3.1.1.10 Operative Therapie in Untergruppe 1B (sekundärer VUR)

Bei den insgesamt 18 Kindern war in zwölf Fällen mit einem höhergradigen VUR eine Korrekturoperation indiziert: in zwei Fällen stellte diese den ersten und einzigen Eingriff dar (19,36). Bei zwei Kindern wurde das dilatierte Nierenbecken vor der ersten ARP entlastet: in einem Fall (33) beidseits mit nachfolgender Nephrektoureterocelektomie rechts und ARP links, im anderen Fall wurde im Verlauf auch die kontralaterale Niere korrigierend operiert (6). Zwei weitere Kinder entwickelten nach der ARP eine progrediente Hydronephrose (7,14), die in einem Fall entlastet wurde. Die anderen sechs Kinder mit einer Korrekturoperation (2,20,8,30,31) hatten initial noch Eingriffe wegen der Grunderkrankung: in drei Fällen endoskopische Celenschlitzungen (2,20,31), bei zwei weiteren Kindern (22,30) Urethralklappenlaserungen und bei der Patientin mit dem Sinus urogenitalis (8) mehrere Eingriffe zur Vagina- und

Urethralkonstruktion.

Bei sechs Patienten wurde der VUR nicht korrigiert: bei zweien wurde nur eine Ureterocele geschlitzt (1,9) und in einem Fall (4) gleichzeitig der stumme kraniale Anteil einer Doppelanlage zusammen mit der Celenresektion entfernt. Eine Klappenresektion (mit Nachresektion) war bei zwei weiteren Kindern indiziert (11,17), der aber in beiden Fällen wegen Funktionslosigkeit bzw. einer Pyohydronephrose (17) eine Nephrektomie folgte. Wegen einer hydronephrotischen Sackniere (Funktionsanteil 15%) wurde ein Kind schon im ersten Lebensmonat nephrektomiert (21).

Tabelle 27: Operationsarten in Untergruppe 1B

Operationsarten	Anzahl d. URE Σ 20
ARP nach Politano-Leadbetter	9
ARP nach Politano-Leadbetter mit Psoas-hitch	3
Politano bds. mit Klappenlaserung	2
ARP nach Cohen	1
Cohen bds. mit Celenresektion	2
Doppel-Politano mit Celenresektion	1
end. Klappenresektion/Nachresektion	9
endoskopische Ureterocelenschlitzung	5
Nephrektomie	7
Nephrektomie mit Celenresektion	1
Heminephrektomie mit Celenresektion	1
Nierentransplantation	2
perkutane Nephrostomie	5
kutane Ureterostomie	4
Dilatation prävesikale Stenose	2
Cystofixanlage	2
perkutane Pyelostomie	2
Soberplastik	1
Ureterstenosenlaserung	1

Die Anzahl der endoskopischen Klappenresektionen und Nachresektionen bezieht sich in der Tabelle auf die betroffenen URE. Zwei der Nephrektomien und eine Nierentransplantation wurden bei einem konservativ behandelten Kind (13) vorgenommen (s. Seite 44).

Der Operationsanlaß ist der nächsten Tabelle zu entnehmen:

Tabelle 28: Operationsanlaß in Untergruppe 1B

Operationen	Anzahl d. URE \sum 20
Korrekturoperation	7
OP an Grunderkr.+Korrekturoperation	7
Reoperation	3
nur OP an Grunderkrankung	6
Entlastungsoperation	9
initial Nephrektomie	1

Die weiteren Nephrektomien sind dem Text zu entnehmen.

Der Erfolg der einzelnen Operationsarten ist auch in dieser Untergruppe wegen fehlender MCU nur bedingt auswertbar:

Tabelle 29: Operationserfolg in Untergruppe 1B

Operationsarten	Anzahl d. URE \sum 22		
	Erfolg	kein Erfolg	kein MCU
ARP nach Politano-Leadbetter	-	4	5
ARP nach Politano-Leadbetter mit Psoas-hitch	2	-	1
ARP nach Cohen	1	-	-
Politano bds. mit Klappenlasierung	-	-	2
Cohen bds. mit Celenresektion	2	-	-
Doppel-Politano mit Celenresektion	-	1	-
Heminephrektomie mit Celenresektion	1	-	-
Endoskopische Klappenresektion	1	5	-
Endoskopische Ureterocelenschlitzung	-	3	2

Nach einer von acht Nephrektomien wurde ein VUR in einen Ureterstumpf nachgewiesen.

3.1.1.11 Postoperative Untersuchungsbefunde in Untergruppe 1B (sekundärer VUR)

Durchschnittlich 13 Monate (errechneter Median) waren die Kinder postoperativ unter Beobachtung. In 77,8% der Patienten (14 von 18 Kindern) ließen sich Infektionen nachweisen: asymptomatische Bakteriurien bei elf Kindern (sieben hatten zusätzlich fieberhafte Harnwegsinfekte) und bei drei Kindern fieberhafte Harnwegsinfekte. Im Hinblick auf Infektionen nach einer Korrekturoperation traten diese bei zehn von zwölf Kindern auf. Auch in

dieser Untergruppe sind noch sieben Kinder in ambulanter Betreuung. Anticholinergica waren noch bei vier Patienten indiziert.

Von sieben (2,7,8,14,19,20,31) der zwölf Kinder mit einer Korrekturoperation lag nach der letzten Korrekturoperation ein MCU vor: fünf der acht operierten URE waren frei von VUR, während er in drei URE mit einem niedrigeren Schweregrad persistierte. Die nicht operierte Seite bei vier Kindern mit einem bilateralen VUR war in zwei Fällen spontan geheilt (Grad III und V), persistierte beim dritten Kind niedriggradiger (Grad III auf II) und wurde beim letzten Kind nicht kontrolliert.

Sieben Kinder (acht URE) wurden nach dem Eingriff szintigraphisch untersucht, der letzte Befund wurde zwischen vier Monaten und sechs Jahren (Median 27 Monate) postoperativ erhoben. Nur von fünf Kindern (2,4,6,9,19) lag ein präoperativer Vergleichsbefund vor:

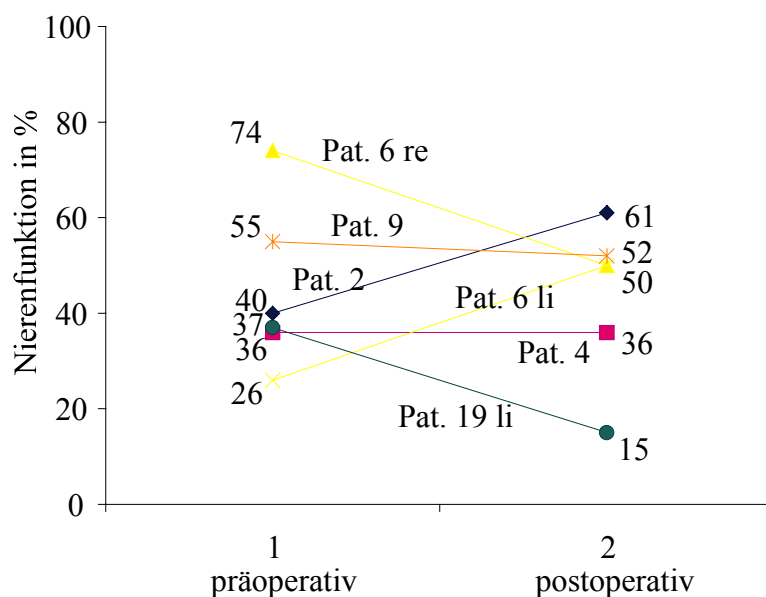


Abbildung 8: Nierenfunktion postoperativ in Untergruppe 1B

Bei zwei Patienten (4,9) war die anteilige Nierenfunktion im Normalbereich geblieben, während sich diese bei Patient (2) gesteigert hatte. Bei einem weiteren Patienten (19) wurde die Nierenfunktion progredient schlechter, ein Ultraschallbefund lag zu diesem Zeitpunkt nicht vor. Bei dem letzten Patient (6) mit einem bilateral operierten VUR zeigte sich postoperativ eine

ausgeglichene Seitenverteilung, der Ultraschall zeigte neun Tage vor der Szintigraphie noch beidseitige Hydronephrosen. Bei allen fünf Patienten waren postoperativ Durchbruchinfektionen ausgetreten.

Zwei weitere Kinder (14,20) ohne einen präoperativen Vergleich zeigten normale Funktionsanteile, wobei das eine Kind (20) Infektionen entwickelte.

Die pathologischen Befunde der abschließenden Sonographie sind in der nächsten Tabelle dargestellt (zwischen einem Tag und sechs Jahren (Median ein Jahr) postoperativ erhoben):

Tabelle 30: Ultraschallbefunde in Untergruppe 1B postoperativ

Ultraschallbefunde	Anzahl d. URE Σ 13
Nierenbeckendilatation	5
Nierenvergrößerung	5
Ureterdilatation	2
Parenchymsaumverschmälerung	2

15 von 18 Kindern wurden untersucht: von den zwölf Kindern mit einer Korrekturoperation lag in neun Fällen ein Ultraschallbefund vor: fünf Kinder (2,6,8,14,19) zeigten unveränderte Befunde, während bei zwei Kindern (7,20) die operierte Niere erstmalig oberhalb der 97. Perzentile wuchs. Bei Patient (7) persistierte dabei die Nierenbeckendilatation und der Parenchymsaum stellte sich zu schmal dar; die Nierenbeckendilatation des anderen Kindes (20) wurde nicht mehr beobachtet. Die anteilige Nierenfunktion war dabei normal. Bei Patient (30) wurden beide Seiten operiert: die linke Niere wuchs postoperativ weiterhin oberhalb der 97. Perzentile, während sich die rechte, präoperativ geschrumpfte Niere altersgerecht darstellte. Die präoperative Hydronephrose der Niere des letzten Kindes (36) wurde postoperativ nicht mehr gesehen.

Bei zwei Kindern (1,9) mit Celenschlitzungen war die präoperative Nierenbeckendilatation jeweils regredient, wobei die Niere in dem einen Fall weiterhin oberhalb der 97. Perzentile wuchs. Die Nierenfunktion lag im Normalbereich (9). Das Kind mit der Heminephrektomie und Celenresektion (4) zeigte einen verschmälerten Parenchymsaum bei einer geringen Nierenbeckendilatation. Der Funktionsanteil lag bei 36%, und rezidivierende asymptotische Bakteriurien traten auf.

Die kontralaterale nicht refluxive Seite der Kinder mit einem einseitigen VUR war in sieben Fällen (1,2,4,8,9,14,20) unauffällig, während bei zwei Kindern (11,17), deren betroffene Seite entfernt worden war, die Niere oberhalb der 97. Perzentile wuchs.

Die acht Nieren (11,13bds.,17,21,22bds.,33) zeigten histologisch in drei Fällen entzündliche Veränderungen mit dysplastischen Anteilen, in fünf Fällen eine chronische Pyelonephritis.

Bei zwei Kindern mit einem sekundären VUR (13,22) bei Urethralklappen wurde aufgrund einer Niereninsuffizienz im Verlauf eine *Wachstumsretardierung* beobachtet und mit einer Hormontherapie behandelt. Patient (13) wird im folgenden Absatz näher erläutert, Patient (22) in einer Kasuistik im Anhang.

Pränatale Eingriffe

Beim ersten männlichen Patienten (29) wurden ab der 31. SSW mehrmals zystische Areale einer multizystisch dysplastischen rechten Niere punktiert. Nach der zeitgerechten Geburt zeigte der erste Ultraschall weiterhin multiple liquide Areale in der rechten, zu großen Niere und war ansonsten unauffällig. Im ersten MCU ergab sich ein linksseitiger VUR Grad IV. In der Szintigraphie war die multizystisch dysplastische Niere funktionslos und ohne Kontrastierung im AU, die Niere auf der Seite des VUR zeigte normale Abflußverhältnisse. Der VUR wurde im zweiten Lebensmonat nach zwei asymptomatischen Bakteriurien erfolgreich korrigierend operiert und die multizystisch dysplastische Niere belassen. Postoperativ war nach drei Monaten noch eine Hydronephrose auf der operierten Seite zu erkennen und gleichbleibend die multizystisch dysplastische Niere. Weitere Befunde lagen nicht vor.

Beim zweiten männlichen Patienten (13) war bei oberhalb der 97. Perzentile wachsenden Nieren wegen progredienten Hydronephrosen beidseits und einer Megazystis ab der 26. SSW mehrmals eine Harnblasenpunktion bzw. ein vesikoamniotischer Shunt zur Entlastung indiziert. Wegen eines Oligohydramnions mußte in der 31. SSW das Fruchtwasser aufgefüllt werden. In der 33. SSW wurde der Junge bei drohendem Amnioninfektionssyndrom eutroph geboren. Bis auf eine respiratorische Anpassungsstörung ergaben sich keine pulmonalen Probleme. Allerdings zeigte sich eine Niereninsuffizienz mit Kreatininwerten bis maximal 330 µmol/l in der ersten Lebenswoche. Die Szintigraphie ergab eine ausgeglichene Seitenverteilung. Postnatal persistierten die Hydronephrosen, im MCU zeigten sich, neben einem bilateralen VUR Grad V, als Grunderkrankung Urethralklappen. Nach einer initialen Entlastung der Nierenbecken wurden die Klappen im zweiten Lebensmonat reseziert. Postoperativ waren die Nierenbeckenerweiterungen zwar regredient und der VUR geheilt, aber beidseitig wurden Schrumpfnieren diagnostiziert. In den folgenden neun Jahren verschlechterte sich die Nierenfunktion trotz kontinuierlicher Entlastung bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz

(neben der Wachstumsretardierung wurde außerdem eine renale Anämie und ein sekundärer Hyperparathyreodismus diagnostiziert), so daß beide Nieren entfernt wurden und eine Transplantation erfolgte.

3.1.2. Diagnosezeitpunkt im ersten Lebensjahr (Gruppe 2)

Dieser Gruppe wurden 18 Kinder (elf Mädchen, sieben Jungen) mit 30 betroffenen URE zugeteilt. Die Kinder zeigten durchschnittlich im dritten Lebensmonat (errechneter Median) Symptome bzw. auffällige Untersuchungsbefunde, die letztendlich zu der Diagnose eines VUR führten. Eine Zusammenfassung ist in der folgenden Tabelle zu sehen:

Tabelle 31: Erste Hinweise in Gruppe 2

Hinweis	Anzahl d. Pat. Σ 18
rezidivierende Harnwegsinfekte	8
einmaliger Harnwegsinfekt	4
auffälliger postnataler Ultraschall	3
Pathologischer Urinbefund	1
Erbrechen	1
"schlaffer Bauch"	1

66,7% der Kinder fielen durch Infektionen auf, die meist rezidivierend auftraten. Der "schlaffe Bauch" eines Kindes war auch ein erster Hinweis auf ein später diagnostiziertes Prune-Belly-Syndrom.

Ein Patient zeigte außerdem einen angeborenen Mikrozephalus; zwei Mädchen zeigten multiple Herzfehler (davon hatte eines eine Trisomie 21 mit einer beidseitigen Innenohrschwerhörigkeit). Ein Junge hatte angeborene Riesenhäangiome, ein anderer ein Prune-Belly-Syndrom und ein weiterer eine Ösophagusatresie, die am zweiten Lebenstag operiert wurde.

15 Kinder (entsprechend 24 URE) wurden durchschnittlich sechs Wochen nach den ersten Symptomen sonographisch untersucht; bei ihnen wurden folgende Auffälligkeiten auf der später diagnostizierten Refluxseite gesehen:

Tabelle 32: Ultraschallbefunde in Gruppe 2 zum Zeitpunkt 1

Ultraschallbefunde	Anzahl d. URE Σ 24
Nierenbeckendilatation	15
Ureterdilatation/Kinking	10
Doppelanlage	3
Nierenvergrößerung	2
Parenchymsaumverschmälerung	1
Ureterocele	1
Beckennierni	1

Auch in dieser Gruppe war eine Nierenbeckendilatation (v.a. mittlerer Größe) die häufigste Auffälligkeit (62,5% der URE). Auf der kontralateralen Seite bei (später diagnostiziertem) einseitigem VUR war in zwei von fünf Nieren das Nierbecken erweitert, dabei in einem Fall der Parenchymsaum verschmälert und auch ein Ureter dilatiert. In einem Fall lag eine Nierenagenesie vor.

Das MCU, auch durchschnittlich sechs Wochen nach den ersten Symptomen, ergab in 28 URE einen VUR (grau unterlegte Säulen): bei drei Kindern rechtsseitig und bei fünf linksseitig, in zehn Fällen bilateral. Zusammengefasst lag in 57,1% der URE ein VUR Grad IV-V vor.

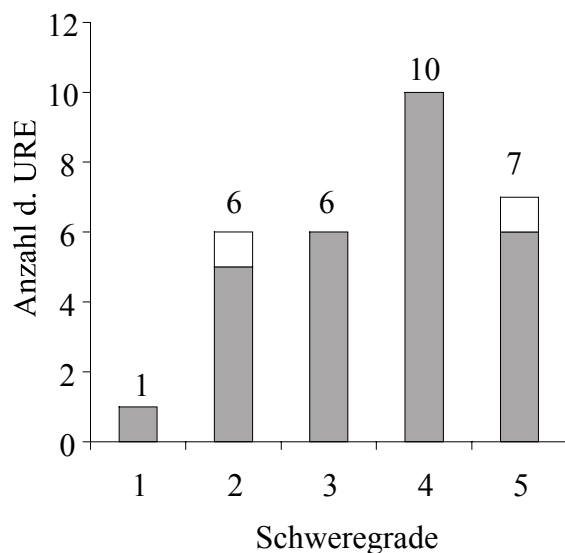


Abbildung 9: Schweregradverteilung in Gruppe 2 zum Zeitpunkt 1

Zwei Kinder mit einem einseitigen VUR entwickelten nach sieben bzw. 14 Monaten auch kontralateral einen VUR (weißer Säulenanteil). Von der Seitenverteilung her ergeben sich damit zwei rechtsseitige, vier linksseitige und zwölf bilaterale VUR.

Die Nierenfunktion wurde bei neun Kindern mit einem bilateralen und bei fünf Kindern mit einem unilateralen VUR (entsprechend 23 URE) durchschnittlich acht Wochen (errechneter Median) nach der ersten Symptomatik überprüft:

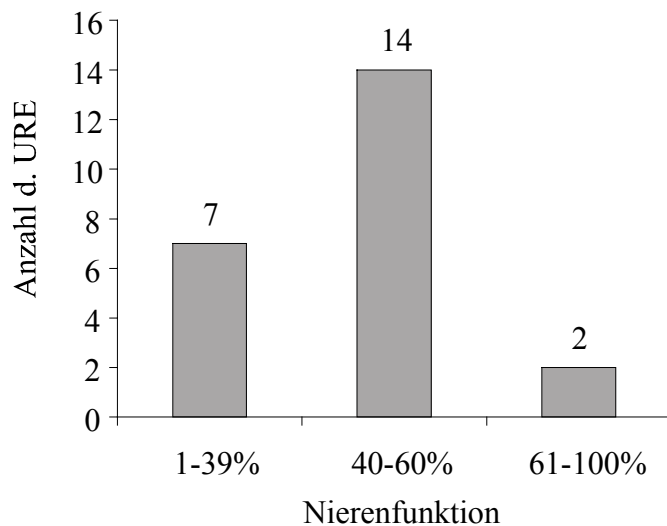


Abbildung 10: Nierenfunktion in Gruppe 2 zum Zeitpunkt 1

Ein AU erfolgte bei 16 Kindern (entsprechend 26 URE) auch durchschnittlich nach acht Wochen:

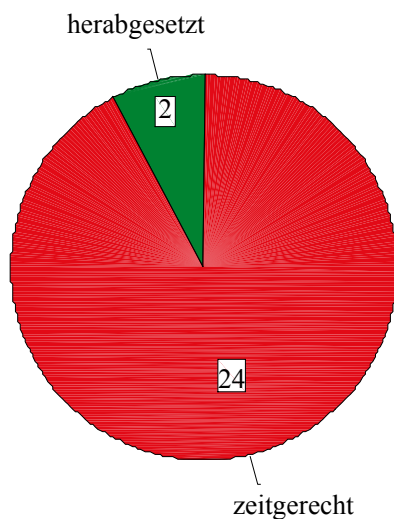


Abbildung 11: Ausscheidungsverhältnisse in Gruppe 2 zum Zeitpunkt 1

In nur zwei URE war die Ausscheidung verzögert, wobei die anteilige Nierenfunktion in dem einen Fall normal war, aber eine Uretermündungsstenose diagnostiziert wurde (44). Im anderen Fall lag zu dem Zeitpunkt keine Szintigraphie vor, aber es bestand der Verdacht auf eine Ureterabgangsstenose (51). In einer Niere (41) ergaben sich pyelonephritische Veränderungen (bei reduziertem Funktionsanteil).

Bei einseitigem VUR zeigten alle fünf untersuchten Nieren der kontralateralen Seite eine zeitgerechte Ausscheidungsfunktion.

Der Junge mit dem Prune-Belly-Syndrom hatte einen bilateralen hochgradigen VUR bei insuffizienten Ostien, verbunden mit einer rechtsseitigen Schrumpfniere.

Eine neurogene Blasenentleerungsstörung wurde bei sechs Kindern durchschnittlich 16 Monate nach Diagnosestellung festgestellt, so daß zu der Untergruppe (2B) mit einem sekundären VUR zehn Kinder (entsprechend 16 URE) gehörten.

Tabelle 33: Sekundärer VUR in Gruppe 2

Diagnose	Anzahl d. URE Σ 16
Blasenentleerungsstörung	6
Meatusstenose	3
celentragende Doppelanlage	1
einfache Ureteterocele	1
Prune-Belly-Syndrom	2

Bei zwei Kindern waren die Erkrankungen untereinander kombiniert.

In der Untergruppe (2A) des primären VUR verbleiben damit acht Kinder (14 URE). Auch diese Gruppen werden in den nächsten Unterkapiteln näher beschrieben.

Bei fünf Kindern der Gruppe 2 waren assoziierte Erkrankungen vorhanden:

Tabelle 34: Assoziierte Erkrankungen in Gruppe 2

Assoziierte Erkrankungen	Anzahl d. URE	
	ipsilateral Σ 8	Kontralateral Σ 2
Doppelanlagen	3	-
Beckenniere	1	-
Ureterocele	-	1
Agenesie	-	1

Der weitere Verlauf wird wieder getrennt für die Kinder mit einem primären und sekundären VUR dargestellt.

3.1.2.1 Primärer VUR in Gruppe 2 (Untergruppe 2A)

Acht Kinder (14 URE, sechs Mädchen und zwei Jungen) zählten zu dieser Untergruppe. Die ersten Hinweise auf den VUR sind noch einmal in der nächsten Tabelle gezeigt:

Tabelle 35: Erste Hinweise in Untergruppe 2A

Hinweis	Anzahl d. Pat. Σ 8
rezidivierende Harnwegsinfekte	2
einmaliger Harnwegsinfekt	2
auffälliger postnataler Ultraschall	2
Pathologischer Urinbefund	1
Erbrechen	1

Hinsichtlich anderer Organsystemerkrankungen hatte ein Mädchen Herzfehler, ein Junge fiel bei Geburt mit einer Ösophagusatresie auf, und ein zweiter Junge zeigte Riesenhäangiome.

Die erste Sonographieuntersuchung der später diagnostizierten Refluxseite ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 36: Ultraschallbefunde in Untergruppe 2A

Ultraschallbefunde	Anzahl d. URE Σ 10
Nierenbeckendilatation	5
Ureterdilatation	1
Doppelanlage	2
Beckenniere	1

Bei einem Kind mit einem einseitigen VUR stellte sich kontralateral eine Hydronephrose mit einer Parenchymsaumverschmälerung und Ureterdilatation dar.

Im ersten MCU wurden die Schweregrade aus Tabelle 39 festgestellt, wobei auch die Kinder enthalten sind, die erst später einen VUR entwickelt haben:

Tabelle 37: Schweregradverteilung in Untergruppe 2A

Schweregrade	Anzahl d. URE Σ 14
I	1
II	4
III	4
IV	5
V	-

35% wiesen einen VUR Grad IV auf. Dabei war der VUR bei zwei Kindern linksseitig und in sechs Fällen bilateral.

Die nächste Tabelle zeigt die ersten Szintigraphiebefunde:

Tabelle 38: Nierenfunktion in Untergruppe 2A

Nierenfunktion	Anzahl d. URE Σ 12
1 - 39%	2
40 - 60%	9
61 - 100%	1

Die Befunde des ersten Ausscheidungsurogramms waren größtenteils normal (91,7%) und nur in einem Fall, vor dem Hintergrund einer Uretermündungsstenose, pathologisch. In einer Niere ergaben sich pyelonephritische Veränderungen.

Tabelle 39: Ausscheidungsverhältnisse in Untergruppe 2A

Ausscheidung	Anzahl d. URE Σ 12
Normal	11
verzögert	1

Kontralateral waren die Verhältnisse unauffällig.

Assoziierte Erkrankungen gab es bei zwei Kindern mit einem bilateralen VUR auf beiden Seiten und bei einem dritten Kind mit einem einseitigen VUR kontralateral (die Ureterocele):

Tabelle 40: Assoziierte Erkrankungen in Untergruppe 2A

Assoziierte Erkrankungen	Anzahl d. URE ipsilateral Σ 4	kontralateral Σ 1
Doppelanlagen	3	-
Beckenniere	1	-
Ureterocele	-	1

Die weitere Entwicklung wird auch in dieser Untergruppe getrennt für konservativ und operativ behandelte Kinder erläutert.

3.1.2.2 Konservative Therapie in Untergruppe 2A (primärer VUR)

Zwei von acht Jungen (49,53) wurden ausschließlich konservativ behandelt und bekamen mit Auftreten der ersten Symptome eine prophylaktische Antibiose. Darunter wurden bei beiden asymptomatische Bakteriurien beobachtet.

Der eine Junge (49) hatte einen bilateralen VUR Grad III, der sich nach einem Jahr rechtsseitig auf Grad II verbessert hatte und links gleichbleibend persistierte. Die linksseitige Doppelanlage war sonographisch unauffällig mit einer anteiligen Funktion von 84%. Rechtsseitig lag eine Beckenniere vor. Der weitere Verlauf konnte nicht verfolgt werden.

Beim zweiten Jungen (53) mit einem VUR Grad II links waren die Nierenfunktion und Abflußverhältnisse normal bzw. zeitgerecht, während im Verlauf ein kontrollierendes MCU nicht vorlag. Auf der gesunden Seite wurde sonographisch eine Hydronephrose in Verbindung mit einer obstruktiven Ureterocele festgestellt. Auch hier konnten weitere Befunde nicht ausgewertet werden.

Außerdem wurde ein Kind (44) mit einem bilateralen VUR einseitig operiert: die kontralaterale Seite mit Grad II heilte spontan nach vier Monaten. Der Ultraschall und die Szintigraphie zeigten Normalbefunde, postoperativ wurde eine asymptomatische Bakteriurie und ein Harnwegsinfekt beobachtet.

3.1.2.3 Präoperative Untersuchungsbefunde in Untergruppe 2A (primärer VUR)

Sechs Kinder (elf betroffene URE) wurden zwischen dem fünften und 26. Lebensmonat (Median siebter Lebensmonat) bzw. zwischen einem und 25 Monaten nach Diagnosestellung zunächst an sechs URE korrigierend operiert. Bei vier Kindern wurde in einer zweiten Operation die kontralaterale Seite korrigiert. Die Tabelle A4 zeigt eine Übersicht der präoperativen MCU und OP-Indikationen.

Eine Refluxverschlechterung führte bei zwei Kindern zur ersten Korrekturoperation, eine persistierende Hydronephrose (in einem Fall verbunden mit einem fieberhaften Harnwegsinfekt) war ausschlaggebend bei zwei weiteren Kindern, und jeweils in einem Fall war die Indikation eine reduzierte Nierenfunktion bzw. ein persistierender hochgradiger VUR (Tabelle A4 gibt die einzelnen Beobachtungszeiträume wieder).

Bei drei Kindern wurde vor der Operation der VUR kontrolliert und war in fünf von sechs URE verschlechtert. Ein VUR Grad IV persistierte gleichbleibend.

Sonographisch wurden nur zwei Kinder noch einmal kontrolliert: in einem Fall (41) stellte sich der Ureter der betroffenen Niere erstmals mittelgradig dilatiert dar, wobei eine reduzierte Nierenfunktion von 35% vorlag. Im anderen Fall (44) ergaben sich keine neuen Befunde.

Hinsichtlich der Nierenfunktion und der Ausscheidungsverhältnisse wurde keines der sechs Kinder vor der Operation noch einmal untersucht.

Bis zu ihrer ersten Operation wurden alle Kinder antibiotisch abgesichert: vier Kinder seit den ersten Infektionen, ein Kind nach der Diagnosestellung und ein Weiteres wegen eines pathologischen Urinbefundes. Insgesamt entwickelten zwei von sechs Kindern darunter Infektionen: ein Kind rezidivierende asymptomatische Bakteriurien und das andere rezidivierende fieberhafte Harnwegsinfekte

3.1.2.4 Operative Therapie in Untergruppe 2A (primärer VUR)

Eine Korrekturoperation fand bei allen sechs Kindern statt, wobei bei vier von fünf Kindern mit einem bilateralen VUR nach durchschnittlich 22 Monaten auch die zweite Seite korrigiert wurde.

Tabelle 41: Operationsarten in Untergruppe 2A

Operationsarten	Anzahl d. URE Σ 10
ARP nach Politano-Leadbetter	6
ARP nach Cohen	3
ARP nach Politano-Leadbetter mit Psoas-hitch	1

Die nächste Tabelle gibt die Auswertung der einzelnen Operationsarten in den wieder.

Tabelle 42: Operationserfolg in Untergruppe 2A

Operationsarten	Anzahl d. URE Σ 10	
	Erfolg	kein Erfolg
ARP nach Politano-Leadbetter	4	2
ARP nach Cohen	3	-
ARP nach Politano-Leadbetter mit Psoas-hitch	1	-

3.1.2.5 Postoperative Untersuchungsbefunde in Untergruppe 2A (primärer VUR)

Die sechs Kinder wurden postoperativ neun Monate (errechneter Median) beobachtet, davon war ein Kind bei Abschluß der Studie noch in ambulanter Betreuung. Drei Kinder entwickelten in

dieser Zeit trotz Antibiose Infektionen: zwei Kinder hatten rezidivierende asymptomatische Bakteriurien und ein Kind einen fieberhaften Harnwegsinfekt.

Das von allen Kindern vorliegende postoperative MCU ergab, daß der VUR in acht von zehn operierten URE ausheilt war. In zwei URE (43,39) persistierte der VUR mit einem niedrigeren Schweregrad. Die eine Seite (VUR Grad III) von einem bilateral betroffenen Kind wurde nicht operiert und war am Ende der Beobachtungszeit spontan geheilt (44).

Die postoperative Sintigraphie von zwei untersuchten Kindern (44,45) mit einem bilateralen VUR und drei operierten URE hatte sich drei bzw. zwölf Monate postoperativ im Vergleich zu den präoperativen Befunden nicht verändert.

In der nächsten Tabelle sind die pathologischen Befunde der postoperativen Ultraschalluntersuchung von fünf Kindern zusammengefasst, die zwischen zwei Monaten und vier Jahren (Median ein Jahr) nach dem Eingriff zuletzt untersucht wurden:

Tabelle 43: Ultraschallbefunde in Untergruppe 2A postoperativ

Ultraschallbefunde	Anzahl d. URE Σ 8
Ureterdilatation	1
Nierenbeckendilatation	3

Bei einem Kind hatten sich die Befunde nicht verändert (45). Zwei weitere Patienten (37,44) zeigten unauffällige Befunde, wobei ein präoperativer Vergleich fehlte. Die Szintigraphie ergab bei Patient (44) normale Funktionsanteile. Das vierte Kind mit einem linksseitigen VUR (41) ließ postoperativ noch eine geringe Nierenbecken- und Ureterdilatation erkennen. Ein präoperativer und szintigraphischer Vergleich konnte nicht gezogen werden. Bei dem fünften Kind mit einem bilateral operierten VUR (43) zeigte sich eine progrediente beidseitige Nierenbeckendilatation. Ein Szintigramm lag auch in diesem Fall nicht vor.

Die entfernte Niere eines Patienten (63) zeigte histologisch chronische Entzündungszeichen.

3.1.2.6 Sekundärer VUR in Gruppe 2 (Untergruppe 2B)

Zehn Kinder (16 URE, fünf Jungen und Mädchen) befinden sich in dieser Untergruppe. Vorangestellt ist noch einmal eine Tabelle mit den Grunderkrankungen:

Tabelle 44: Sekundärer VUR in Gruppe 2

Diagnose	Anzahl d. URE Σ 16
Blasenentleerungsstörung	6
Meatusstenose	3
celentragende Doppelanlage	1
Einfache Ureteterocele	1
Prune-Belly-Syndrom	2

Der erste Hinweis auf den VUR dieser zehn Kinder zeigt die nächste Tabelle:

Tabelle 45: Erste Hinweise in Untergruppe 2B

Hinweis	Anzahl d. Pat. Σ 10
rezidivierende Harnwegsinfekte	6
einmaliger Harnwegsinfekt	2
auffälliger postnataler Ultraschall	1
"schlaffer Bauch"	1

Das bereits erwähnte Kind mit dem Prune-Belly-Syndrom zeigte den „schlaffen Bauch“.

Hinsichtlich anderer Organsystemerkrankungen hatte in dieser Untergruppe ein Mädchen einen Mikrozephalus, ein weiteres Mädchen mit Herzfehlern und einer beidseitigen Innenohrschwerhörigkeit eine Trisomie 21 und ein dritter Patient das Prune-Belly-Syndrom.

Acht Kinder (zwölf URE) zeigten im Ultraschall auf der später diagnostizierten Refluxseite die folgenden pathologischen Befunde:

Tabelle 46: Ultraschallbefunde in Untergruppe 2B zum Zeitpunkt 1

Ultraschallbefunde	Anzahl d. URE Σ 12
Nierenbeckendilatation	10
Ureterdilatation	7
Doppelanlage	2
Parenchymsaumverschmälerung	1
Ureterocele	1

Kontralateral ließ die gesunde Seite in einer von drei Nieren eine geringe Nierenbeckenerweiterung erkennen. Außerdem war eine Niere nicht angelegt.

Das erste MCU zeigte die Schweregradverteilung aus Tabelle 49 (inklusive der Kinder, die erst später einen VUR entwickelten):

Tabelle 47: Schweregradverteilung in Untergruppe 2B

<i>Schweregrade</i>	Anzahl d. URE Σ 16
I	-
II	2
III	2
IV	5
V	7

75% wiesen einen VUR Grad IV-V auf, wobei der VUR insgesamt in zwei Fällen rechtsseitig bzw. linksseitig war und bei sechs Kindern bilateral.

Die Nierenfunktion wurde bei sieben Kindern untersucht:

Tabelle 48: Nierenfunktion in Untergruppe 2B zum Zeitpunkt 1

<i>Nierenfunktion</i>	Anzahl d. URE Σ 11
1 - 39%	5
40 - 60%	5
61 - 100%	1

Im Ausscheidungsurogramm von neun Kindern zeigte nur eine Niere eine verzögerte Ausscheidung. Dabei handelte es sich um eine Doppelanlage mit Ureterocele, bei der auch eine Ureterabgangsstenose vermutet wurde. Eine Szintigraphie lag zu dem Zeitpunkt nicht vor.

Tabelle 49: Ausscheidungsverhältnisse in Untergruppe 2B zum Zeitpunkt 1

<i>Ausscheidung</i>	Anzahl d. URE Σ 14
normal	13
verzögert	1

Die kontralaterale Seite bei einem einseitigen VUR zeigte in allen drei Nieren eine zeitgerechte Ausscheidung.

Der weitere Verlauf wird wieder getrennt für die konservativ und operativ behandelten Kinder beschrieben.

3.1.2.7 Konservative Therapie in Untergruppe 2B (sekundärer VUR)

Drei Kinder (von zehn Kindern insgesamt) wurden konservativ behandelt.

Tabelle 52: Schweregrade in Untergruppe 2B im Vergleich

Patient	Schweregradverteilung		Zeitraum (Monate)
	erstes MCU	letztes MCU	
40	III rechts	III / II	15
54	IV / II	0 beidseits	8
48	V / V	III / III	128

Die prophylaktische Antibiose wurde nach den ersten Symptomen angesetzt, unter der Patientin (40) infektfrei blieb. Nach sieben Monaten zeigte sich bei ihr auch auf der anderen Seite ein VUR Grad II. Eine Meatusstenose wurde bougiert. Weitere Befunde liegen nicht vor. Patient (54) entwickelte zwei asymptomatische Bakteriurien und bekam Anticholinergica. Die Szintigraphie und das Ausscheidungsurogramm zeigten initial unauffällige Befunde, während sonographisch noch nach der Maturation eine beidseitige geringe Hohlsystemdilatation vorlag. Der dritte Patient (48) hatte ein Prune-Belly-Syndrom. Er entwickelte rezidivierende Infektionen, beide Nieren wurden wegen Hydronephrosen entlastet, was aber nur rechtsseitig zu einer Regredienz führte. Linksseitig persistierte die Hydronephrose über mehrere Jahre. Im Ultraschall stellte sich nach elf Jahren die rechte Niere geschrumpft dar und zeigte in der Szintigraphie eine reduzierte Funktion von zuletzt 28%. Die Ausscheidung war beidseits leicht verzögert, der VUR verbesserte sich beidseits auf Grad III. Weitere Befunde liegen nicht vor, da der Patient nicht mehr in unserer Betreuung war.

3.1.2.8 Präoperative Untersuchungsbefunde in Untergruppe 2B (sekundärer VUR)

Sieben Kinder (zehn betroffene URE) wurden zwischen dem 14. und 36. Lebensmonat (Median 26. Lebensmonat) bzw. zwischen drei und 32 Monaten nach Diagnosestellung an zehn URE korrigierend operiert. Bei zwei Kindern war vorher eine Meatusbougie und in zwei weiteren Fällen eine Entlastung auf Grund einer Hydronephrose indiziert. Außerdem wurde bei einem Kind in einer zweiten Operation die kontralaterale Seite korrigiert und bei zwei weiteren Kindern mehrere Reoperationen durchgeführt. Die Tabelle A5 zeigt eine Übersicht der präoperativen MCU und OP-Indikationen.

Die Indikation für eine Korrekturoperation gab bei vier Kindern der persistierende hochgradige VUR (46,47,51,52), bei einem Kind die Verschlechterung des VUR mit einem neu entwickelten VUR kontralateral (38), bei Patient (50) die persistierende Hydronephrose trotz Entlastungseingriff und bei dem letzten Kind (42) eine erneute Pyelonephritis unter der Antibiose (einzelne Beobachtungszeiträume können der Tabelle A5 entnommen werden).

Bei vier Kindern (sechs URE) wurde der VUR präoperativ kontrolliert und stellte sich in drei URE unverändert, in zwei URE verbessert und in einer URE verschlechtert dar. Ein neuer VUR Grad IV hatte sich bei einem Kind kontralateral entwickelt.

Ein präoperativer Ultraschall lag von vier Kindern vor: bei zwei Kindern waren die Befunde unverändert (46,52), bei den anderen beiden Kindern (38;47) waren die initialen Hohlsystemdilatationen regredient.

Bei zwei Kindern (38,46) zeigten das präoperative Ausscheidungsurogramm und Szintigramm unveränderte Befunde. Bei dem einen Patienten (46) wurde in der Zeit eine einmalige asymptomatische Bakteriurie beobachtet.

Die Antibiose wurde bei sechs Kindern nach der ersten Infektion angesetzt und bei einem Kind nach einem auffälligen Ultraschallbefund, worunter es bei jeweils drei Kindern zu asymptomatischen Bakteriurienn bzw. fieberhaften Harnwegsinfekten kam. Außerdem bekam ein Kind (47) Anticholinergica.

3.1.2.9 Operative Therapie in Untergruppe 2B (sekundärer VUR)

Bei allen sieben Kindern war eine Korrekturoperation indiziert: bei zwei Kindern (46,52) war es der erste und einzige Eingriff, wobei in dem einen Fall (52) gleichzeitig die obere zystische Anlage einer Doppelniere entfernt wurde. Eine Meatusbougie war vorher bei zwei anderen Kindern notwendig (38,47). Ein Patient mit einem bilateralen VUR (42) wurde erst rechtsseitig und 27 Monate später auch linksseitig operiert. Die Nieren zweier weiterer Patienten (50,51) wurden zunächst entlastet und bei Patient (51) außerdem der obere funktionslose Anteil einer Doppelanlage entfernt.

Tabelle 50: Operationsarten in Untergruppe 2B

Operationsarten	Anzahl d. URE Σ 10
ARP nach Politano-Leadbetter	2
ARP nach Cohen	5
Politano mit Celenresektion	1
Doppel-Politano	1
Heminephrektomie mit ARP nach Politano-Leadbetter	2
Kollagenunterspritzung	2
SBIN	2
Meatusbougierung/Nachbougierung	6
kutane Ureterostomie	2

Die Anzahl der Meatusbougierungen und Nachbougierungen beziehen sich auf die betroffenen URE.

Die Einteilung nach Operationsanlaß zeigt die nächste Tabelle:

Tabelle 51: Operationsanlaß in Untergruppe 2B

Operationen	Anzahl d. URE Σ 10
Korrekturoperation	6
OP an Grunderkr.+Korrekturoperation	4
Reoperation	2
Entlastungsoperation	2

In dieser Untergruppe lag von allen Kindern ein postoperatives MCU vor:

Tabelle 52: Operationserfolg in Untergruppe 2B

Operationsarten	Anzahl d. URE Σ 10	
	Erfolg	kein Erfolg
ARP nach Politano-Leadbetter	1	1
Meatusbougierung	-	6
ARP nach Cohen	5	-
SBIN	-	2
Heminephrektomie mit ARP nach Politano-Leadbetter	1	1
Doppel-Politano	-	1
Politano mit Celenresektion	1	-
Kollagenunterspritzung	2	-

3.1.2.10 Postoperative Untersuchungsbefunde in Untergruppe 2B (sekundärer VUR)

Durchschnittlich acht Monate wurden die Kinder postoperativ beobachtet, und eines der sieben operierten Kindern entwickelte darunter zwei Harnwegsinfekte. In der Dispensairebetreuung war bei Abschluß der Studie noch ein Kind.

Ein postoperatives MCU lag von allen Kindern vor und zeigte den VUR in acht von zehn operierten URE geheilt. In zwei URE persistierte der VUR mit einem niedrigeren Schweregrad.

Bei vier Kindern wurde zwischen drei und acht Monaten (Median 7,5 Monate) postoperativ die Nierenfunktion kontrolliert und in drei Fällen dem präoperativen Befund gegenübergestellt:

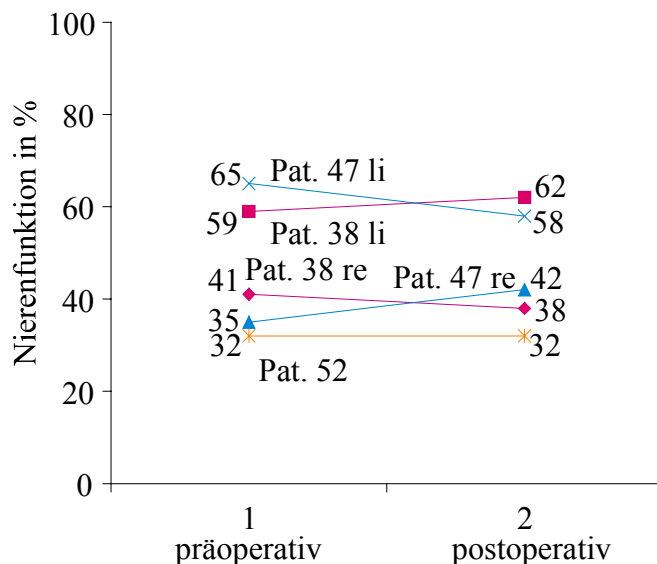


Abbildung 12: Nierenfunktion postoperativ in Untergruppe 2B

Bei Patient (52) war die Funktion der operierten Niere unverändert reduziert geblieben. Im Ultraschall zeigte sich dabei eine Hydronephrose, während Infektionen nicht registriert wurden. Bei zwei anderen Patienten mit einem bilateral operierten VUR stellten sich die Funktionsanteile in dem einen Fall (47) ausgeglichener dar (bei einem unauffälligen Ultraschall und ohne Infektionen) und im anderen Fall (38) unausgeglichener. Ein Ultraschall lag zu dem Zeitpunkt nicht vor; ein einmaliger Harnwegsinfekt war registriert worden.

Bei einem weiteren Kind (50) wurde in der operierten Niere eine Funktion von 44% diagnostiziert, wobei der präoperative Vergleich fehlte.

Die pathologischen Befunde der sonographischen Untersuchung, welche zwischen zwei Wochen und sechs Jahren postoperativ zuletzt erhoben wurden, sind in der nächsten Tabelle dargestellt:

Tabelle 53: Ultraschallbefunde postoperativ in Untergruppe 2B

Ultraschallbefunde	Anzahl d. URE Σ 10
Ureterdilatation	4
Nierenbeckendilatation	3
Schrumpfniere	1

Drei Patienten (37,51,52) zeigten unveränderte Befunde, bei Patient (52) verbunden mit einer anteilig reduzierten Nierenfunktion. Die Nierenbeckendilatationen zweier weiterer Patienten (46,47) waren postoperativ nicht mehr nachzuweisen. Bei den anderen vier Kindern lagen noch Hohlsystemdilatationen vor: bei einem Patienten (50) war die Nierenbeckendilatation postoperativ regredient, aber es zeigte sich eine Schrumpfniere. Die Nierenfunktion lag bei 44%, Infektionen wurden nicht beobachtet. Ein weiterer Patient (42) hatte beidseits noch gering erweiterte Ureteren (der VUR persistierte niedriggradig), während die präoperative Nierenbeckendilatation nicht mehr zu sehen war. Ein Szintigramm lag nicht vor.

Die kontralaterale gesunde Niere war bei allen drei Kindern unauffällig.

3.1.3. Diagnosezeitpunkt nach dem ersten Lebensjahr (Gruppe 3)

In dieser Gruppe befinden sich 34 Kinder (30 Mädchen, vier Jungen) mit 54 betroffenen URE. Die zur Diagnose des VUR führende Symptomatik trat durchschnittlich im vierten Lebensjahr (errechneter Median) auf:

Tabelle 54: Symptomatik in Gruppe 3

Symptomatik	Anzahl d. Pat. Σ 34
rezidivierende Harnwegsinfekte	16
Enuresis mit rezidivierenden Harnwegsinfekten	9
einmaliger Harnwegsinfekt	5
Enuresis mit einmaligem Harnwegsinfekt	2
Enuresis	2

Im Hinblick auf andere Organsystemerkrankungen fiel nur ein Junge bei Geburt mit einem Herzfehler und dystrophen Minderwuchs auf.

Durchschnittlich 17 Monate (errechneter Median) nach der ersten Symptomatik wurde in 48 URE die in Abbildung 13 dargestellte Schweregradverteilung diagnostiziert (grau unterlegter Säulenanteil):

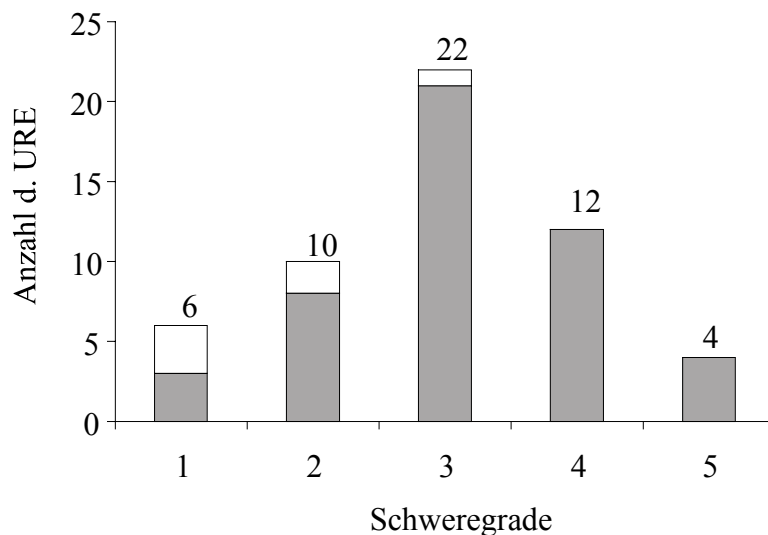


Abbildung 13: Schweregradverteilung in Gruppe 3 zum Zeitpunkt 1

Der VUR war zu diesem Zeitpunkt bei neun Kindern rechtsseitig, in elf Fällen linksseitig und in 14 Fällen bilateral. 33,3% hatten einen VUR Grad IV-V.

In dieser Gruppe entwickelten sechs Kinder mit einem einseitigen VUR durchschnittlich im

siebten Lebensjahr einen kontralateralen VUR (weißer Säulenanteil), so sich letztendlich sechs rechtsseitige, acht linksseitige und 20 beidseitige VUR auf beiden Seiten ergaben.

Im dritten Jahr (errechneter Median) nach der ersten Symptomatik wurden bei 19 Kindern (entsprechend 35 URE) die Nieren das erste Mal sonographisch beurteilt:

Tabelle 55: Ultraschallbefunde in Gruppe 3 zum Zeitpunkt 1

Ultraschallbefunde	Anzahl d. URE Σ 35
Nierenbeckendilatation	11
Ureterdilatation/Kinking	9
Nierenvergrößerung	4
Parenchymsaumverschmälerung	4
Doppelanlage	2
Nierengröße <3. Perz.	2
Pyelonephritische Veränderungen	2
Ureterocele	1

Auf der kontralateralen Seite wuchs bei einseitigem VUR eine von sieben Nieren oberhalb der 97. Perzentile, und jeweils eine Nierenbecken- bzw. Ureterdilatation wurde gesehen.

Die Nierenfunktion wurde bei 13 Kindern mit einem unilateralen und bei 15 Kindern mit einem bilateralen VUR (entsprechend 43 URE) durchschnittlich ein Jahr (errechneter Median) nach den ersten Symptomen untersucht:

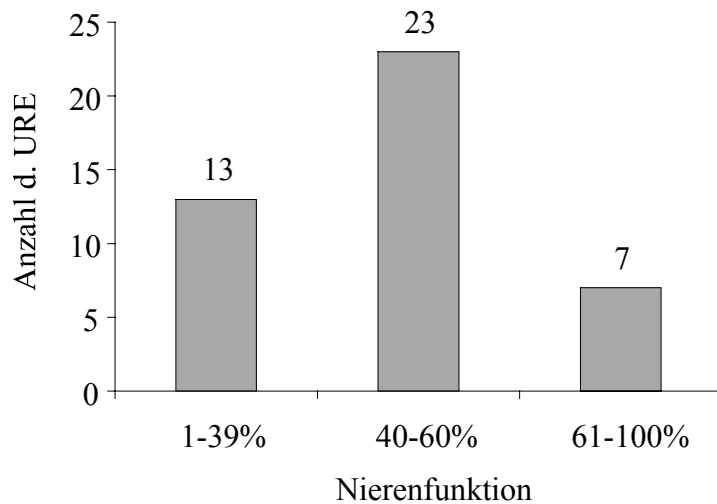


Abbildung 14: Nierenfunktion in Gruppe 3 zum Zeitpunkt 1

Das AU von 28 Kindern (entsprechend 44 URE) zeigte durchschnittlich ein Jahr nach der ersten Symptomatik überwiegend eine zeitgerechte Ausscheidungsfunktion (95,5% der URE) und nur bei einem Patienten mit einem bilateralen VUR links eine verzögerte und rechts gar keine Ausscheidung (bei Verdacht auf eine Ureterabgangsstenose rechts betrug die Nierenfunktion 18%). In vier Nieren ergaben sich pyelonephritische Veränderungen (bei reduziertem Funktionsanteil).

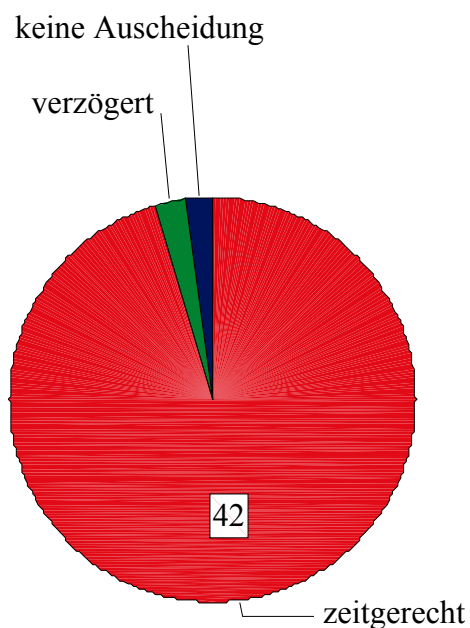


Abbildung 15: Ausscheidungsverhältnisse in Gruppe 3 zum Zeitpunkt 1

Auf der kontralateralen Seite wurden bei einseitigem VUR nur unauffällige Befunde erhoben.

In der Zystoskopie stellten sich bei sieben Mädchen Meatusstenosen heraus.

Sieben der 13 Kinder, die mit einer Enuresis auffällig wurden, bekamen Anticholinergica wegen einer neurogenen Blasenentleerungsstörung, wie auch sechs weitere Kinder ohne eine Enuresis.

Dabei wurde die Blasenentleerungsstörung durchschnittlich 17 Monate nach Diagnosestellung festgestellt. Zusammengefaßt gehörten zur Untergruppe 3B mit einem sekundären VUR damit 19 Kinder (30 URE):

Tabelle 56: Sekundärer VUR in Gruppe 3

Diagnosen	Anzahl d. Pat. Σ 19
Blasenentleerungsstörung	13
Meatusstenose	8
Harnröhrenklappen	1
celentragende Doppelanlage	1

Bei drei Kindern waren die Erkrankungen untereinander kombiniert.

Zu der Untergruppe (3A) des primären VUR gehörten folglich 15 Kinder (entsprechend 24 URE). Die nähere Beschreibung der Untergruppen erfolgt in den folgenden Unterkapiteln.

Acht Kinder in dieser Gruppe hatten assoziierte Erkrankungen auf der Refluxseite: sieben Kinder Doppelanlagen und ein Kind eine Ureterabgangsstenose.

In dem nächsten Unterkapitel ist der weitere Verlauf erläutert.

3.1.3.1 Primärer VUR in Gruppe 3 (Untergruppe 3A)

Die erste Symptomatik der 15 Patienten (24 URE, 13 Mädchen und zwei Jungen) mit einem primären VUR zeigt noch einmal die nächste Tabelle:

Tabelle 57: Symptomatik in Untergruppe 3A

Symptomatik	Anzahl d. Pat. Σ 15
rezidivierende Harnwegsinfekte	7
Enuresis mit rezidivierenden Pyelonephritiden	2
einmaliger Harnwegsinfekt	5
Enuresis mit einmaligem Harnwegsinfekt	1

Der bereits erwähnte Junge mit dem Herzfehler und dem dystrophen Minderwuchs gehörte zu dieser Untergruppe.

Das erste MCU zeigte in 37,5% der URE einen VUR Grad IV - V, wobei sich in zwei URE der VUR erst später entwickelt hatte:

Tabelle 58: Schweregradverteilung in Untergruppe 3A

Schweregrad	Anzahl d. URE Σ 24
I	3
II	4
III	8
IV	8
V	1

Die Seitenverteilung ergab drei rechtsseitige bzw. linksseitige und neun bilaterale VUR.

Die pathologischen Befunde des ersten Ultraschalls zeigt die nächste Tabelle:

Tabelle 59: Ultraschallbefunde in Untergruppe 3A zum Zeitpunkt 1

Ultraschallbefunde	Anzahl d. URE Σ 13
Nierenbeckendilatation	4
Nierenvergrößerung	2
Ureterdilatation/Kinking	2
Parenchymsaumverschmälerung	2

Acht Kinder wurden untersucht, von denen drei (72,73,83) in vier betroffenen URE unauffällige Befunde zeigten. Bei zwei Kindern (60,62) mit einem bilateralen VUR wuchsen die rechtsseitigen Nieren oberhalb der 97. Perzentile, bei einem Kind (60) lag gleichzeitig eine Hydronephrose mit einer Parenchymsaumverschmälerung und einem gering dilatierten Ureter

vor. Die linke Seite war unauffällig. Der andere Patient (62) zeigte auf der linken Seite eine Hydronephrose. Bei zwei weiteren Kindern mit einem bilateralen VUR (63,81) wurde in dem einen Fall (63) einseitig eine Hydronephrose mit einer Parenchymsaumverschmälerung diagnostiziert und in dem anderen Fall (81) eine geringe Ureterdilatation. Die anderen Seiten waren unauffällig. Das achte Kind (82) mit einem rechtsseitigen VUR ließ eine Hydronephrose erkennen.

Bei drei Kindern mit einem einseitigen VUR wuchs in einem Fall die kontralaterale Niere oberhalb der 97. Perzentile.

Bei sechs der Kinder mit einer eingeschränkten Nierenfunktion gingen rezidivierende Infektionen vorweg, in zwei Fällen lag gleichzeitig ein Hydronephrose vor, wie bei einem weiteren Kind ohne eine Infektion:

Tabelle 60: Nierenfunktion in Untergruppe 3A zum Zeitpunkt 1

<i>Nierenfunktion</i>	Anzahl d. URE Σ 22
1 - 39%	7
40 - 60%	12
61 - 100%	3

Nur bei einem Patienten mit einem bilateralen VUR wurde links eine verzögerte und rechts gar keine Ausscheidung beobachtet (bei Verdacht auf eine Ureterabgangsstenose rechts betrug die Nierenfunktion 18%). In vier Nieren ergab sich pyelonephritische Veränderungen.

Tabelle 61: Ausscheidungsverhältnisse in Untergruppe 3A zum Zeitpunkt 1

<i>Ausscheidung</i>	Anzahl d. URE Σ 18
normal	16
verzögert	1
stumm	1

Die Verhältnisse der kontralateralen Seite waren unauffällig.

Der VUR war bei drei Kindern auf der betroffenen Seite mit zwei Doppelanlagen und einer Ureterabgangsstenose assoziiert.

Im Folgenden wird die weitere Entwicklung wieder getrennt für konservativ und operativ therapierte Kinder beschrieben.

3.1.3.2 Konservative Therapie in Untergruppe 3A (primärer VUR)

Zwei Mädchen wurden ausschließlich konservativ behandelt und bekamen mit Auftreten der ersten Harnwegsinfekte prophylaktisch eine Antibiose. Das eine Mädchen (60) fiel im 15. Lebensmonat mit einem Harnwegsinfekt auf und zeigte im ersten MCU einen rechtsseitigen VUR Grad IV bei einer Doppelanlage. Die Nierenfunktion und Ausscheidung waren im Verlauf unauffällig, ein halbes Jahr später zeigte sich auch linksseitig ein VUR Grad I. Unter der Antibiose kam es einmalig zu einer asymptomatischen Bakteriurie und 14 Monate später hatte sich der VUR links auf Grad II verschlechtert. Im letzten Ultraschall wuchsen beide Nieren oberhalb der 97. Perzentile. Weitere Befunde liegen nicht vor.

Das andere Mädchen (69) fiel mit einer Enuresis nocturna und rezidivierenden Harnwegsinfekten auf. Im ersten MCU wurde beidseits ein VUR Grad III diagnostiziert, der 14 Monate später ausgeheilt war. Die Nierenfunktion war während der Zeit normal, ein Ausscheidungssurogramm und Ultraschall lagen nicht vor. Die Enuresis trat nicht mehr auf.

Außerdem wurden vier Kinder (62,68,81,83) mit einem bilateralen VUR nur einseitig operiert und die kontralaterale Seite beobachtet.

Bei allen Patienten war der VUR (jeweils in zwei Fällen Grad I bzw. II) zwischen zwei und sechs Monaten postoperativ bzw. nach einer Persistenz von fünf bis drei Jahren ausgeheilt. Der Ultraschall zeigte nur bei Patient (83) eine Nierengröße oberhalb der 97. Perzentile und bei den anderen Kindern Normalbefunde. Die Szintigraphie ließ bei Patient (62) eine anteilige Funktion von 79% erkennen, bei den übrigen Kindern Normalbefunde. Durchbruchinfektionen entwickelten zwei Patienten (68,83).

3.1.3.3 Präoperative Befunde in Untergruppe 3A (primärer VUR)

13 Kinder (20 URE) wurden zwischen dem 16. Lebensmonat und zwölften Lebensjahr (Median siebtes Lebensjahr) bzw. zwischen einer Woche und 33 Monaten nach Diagnosestellung zunächst an 14 URE korrigierend operiert. Bei einem Kind wurde die betroffene Niere entfernt, bei einem anderen Kind wurde in einer zweiten Operation auch die kontralaterale Seite korrigiert und in einer weiteren Operation eine Reoperation notwendig. Letzteres gilt auch für ein anderes Kind. Die Tabelle A6 zeigt die präoperativen MCU und OP-Indikationen.

Die Indikation für die erste Korrekturoperation gab bei sechs Kindern (55,61,68,72,81,83) ein persistierender hochgradiger VUR, bei drei Kindern (62,77,82) eine eingeschränkte Funktion der betroffenen Niere und bei zwei Kindern (63,64) eine persistierende Hydronephrose (bei einem hochgradigen VUR). Bei jeweils einem Kind war eine Verschlechterung des VUR (86) bzw. rezidivierende Infektionen (87) ausschlaggebend (die einzelnen Beobachtungszeiträume sind der Tabelle A6 zu entnehmen).

Ein erneutes MCU wurde bei sechs Kindern (sieben URE) präoperativ veranlaßt: der VUR hatte sich in einer URE verschlechtert, war in fünf URE gleich geblieben und in einer URE spontan geheilt. Bei einem Kind mit einem einseitigen VUR wurde kontralateral ein neuer VUR Grad I registriert.

Ein kontrollierender Ultraschall lag von drei Kindern vor: bei einem Kind (62) mit einem bilateralen VUR stellte sich das rechte Nierenbecken erstmals gering dilatiert dar (bei Verdacht auf eine Ureterstenose), während die weiteren Befunde unverändert waren. Bei dem nächsten Kind (63) mit einem bilateralen VUR war inzwischen eine betroffene Niere entfernt worden, während die kontralaterale Niere erstmals eine Hydronephrose erkennen ließ. Bei dem dritten Kind (82) ergaben sich keine neuen Befunde.

Szintigraphisch wurden nur zwei Kinder (68,82) vor der Operation noch einmal untersucht, wobei sich die Funktion in beiden Fällen nicht verändert hatte.

Ein erneutes Ausscheidungsurogramm wurde nur bei einem Kind (81) erhoben und zeigte nach wie vor eine normale Ausscheidung.

Bis zur ersten Operation wurden zehn der 13 Kinder antibiotisch abgeschirmt, während bei den drei anderen Kindern eine Antibiose fraglich war. Von den zehn Kindern entwickelten fünf Durchbruchinfektionen (50%), wobei es sich in einem Fall um eine asymptomatische Bakteriurie und in vier Fällen um einen fieberhaften Harnwegsinfekt handelte. Zusätzlich hatte auch ein Kind mit einer fraglichen Antibiose asymptomatische Bakteriurien.

3.1.3.4 Operative Therapie in Untergruppe 3A (primärer VUR)

Bei allen 13 Kindern wurde eine Korrekturoperation vorgenommen, die in zehn Fällen den ersten und einzigen Eingriff darstellte. Dabei handelte es sich bei zwei Kindern um einseitige Eigenblutunterspritzungen (55,81) und bei den anderen acht um Antirefluxplastiken

(62,64,68,72,82,83,86,87). Bei weiteren drei Kindern wurde in dem einen Fall mit einem bilateralen VUR (61) zunächst der rechte Ureter mit Eigenblut unterspritzt und ein paar Monate später auch die linke Seite. Beim zweiten Kind (63) wurde einseitig eine Entlastung notwendig, wobei diese Niere einen Monat später wegen einer geringen Restfunktion entfernt wurde. Die linke Seite wurde zwei Jahre später wegen eines persistierenden VUR korrigierend operiert. Das dritte Kind (77) bekam im Abstand von ca. zwei Jahren den rechten betroffenen Ureter mit Eigenblut unterspritzt.

Tabelle 62: Operationsarten in Untergruppe 3A

Operationsarten	Anzahl d. URE Σ 15
ARP nach Politano-Leadbetter	7
SBIN	6
ARP nach Cohen	3
ARP nach Gregoir	1
Nephrektomie	1
perkutane Nephrostomie	1

In der nächsten Tabelle sind die einzelnen Eingriffe nochmals nach Operationsanlaß unterteilt:

Tabelle 63: Operationsanlaß in Untergruppe 3A

Operationen	Anzahl d. URE Σ 15
Korrekturoperation	15
Entlastungsoperation	1
Reoperation wegen Komplikationen	2

Der Erfolg der einzelnen Operationsarten ist in der nächsten Tabelle zu sehen, wobei oftmals ein postoperatives MCU zur Auswertung fehlte.

Tabelle 64: Operationserfolg in Untergruppe 3A

Operationsarten	Anzahl d. URE Σ 14		
	Erfolg	kein Erfolg	kein MCU
SBIN	-	4	2
ARP nach Politano-Leadbetter	4	1	2
ARP nach Cohen	1	-	2
ARP nach Gregoir	-	-	1

3.1.3.5 Postoperative Untersuchungsbefunde in Untergruppe 3A (primärer VUR)

Postoperativ wurden die 13 Kinder durchschnittlich zwölf Monate beobachtet und ein Kind war bei Studienabschluß noch in ambulanter Behandlung. Fünf von elf behandelten Kindern entwickelten unter der postoperativen Antibiose Durchbruchsinfektionen (45,5%), wobei es sich in vier Fällen um asymptomatische Bakteriurien und in einem Fall um rezidivierende Harnwegsinfekte handelte.

Von nur sieben der 13 operierten Kinder konnte ein postoperatives MCU ausgewertet werden: dabei waren fünf der sieben VUR ausgeheilt und zwei VUR persistierten mit einem niedrigeren Schweregrad (V auf II (55) bzw. IV auf III (86)). Vier kontralaterale, nicht operierte VUR (Grad I und II jeweils in zwei URE) waren in drei Fällen spontan geheilt (62,68,83), und in einer URE persistierte gleichbleibend Grad I (81).

Eine Szintigraphie lag von drei Kindern vor: in einem Fall (55) war die Funktion der operierten Niere fast unverändert geblieben, bei den anderen beiden Kindern (62,77) hatte sich die reduzierte Funktion auf der operierten Seite leicht erholt. Infektionen traten bei keinem Kind auf. Die Untersuchung fand zuletzt zwischen drei Monaten und vier Jahren (Median zehn Monate) postoperativ statt.

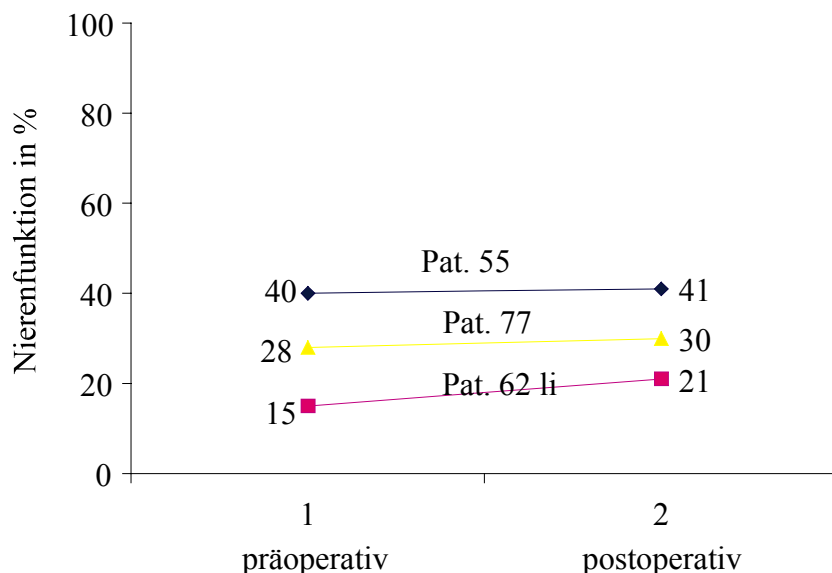


Abbildung 16: Nierenfunktion postoperativ in Untergruppe 3A

Ein Ultraschall fand postoperativ zuletzt zwischen einer Woche und vier Jahren (Median zwei Monate) statt und konnte von zwölf der 13 operierten Kindern ausgewertet werden:

Tabelle 65: Ultraschallbefunde in Untergruppe 3A postoperativ

Ultraschallbefunde	Anzahl d. URE Σ 14
Nierenbeckendilatation	4
Ureterdilatation	3
Nierenvergrößerung	1

Von fünf Kindern fehlte ein vergleichender präoperativer Befund: drei Kinder (55,64,68) zeigten postoperativ unauffällige Befunde auf der operierten Seite, bei Patient (61) stellten sich beide Nierenbecken und bei Patient (86) der Ureter der operierten Seite dilatiert dar. Eine Szintigraphie lag nicht vor. Zwei Patienten (62,82) mit einer präoperativen Hydronephrose zeigten postoperativ unauffällige Befunde, die Szintigraphie von Patient (62) ergab einen reduzierten Funktionsanteil ergab. Infektionen wurden dabei nicht beobachtet. Bei zwei weiteren Patienten hatten sich die Befunde verschlechtert: Patient (63) zeigte neben der Hydronephrose mit Hydroureter jetzt auch eine oberhalb der 97. Perzentile wachsende Niere, und bei Patient (72) stellten sich das Nierenbecken und der Ureter erstmalig erweitert dar. Eine Szintigraphie lag nicht vor. Bei drei weiteren Kindern (77,81,83) hatten sich die Befunde im Vergleich nicht geändert.

Auf der gesunden kontralateralen Seite waren von sechs Nieren vier (64,72,82,86) unauffällig, eine Niere wuchs oberhalb der 97. Perzentile (77), und der Ureter der letzten Niere (55) war gering dilatiert.

Bei einer Patientin (77) wurde im zwölften Lebensjahr eine *Hypertonie* diagnostiziert.

Aufgefallen war das Mädchen erstmalig im vierten Lebensjahr mit rezidivierenden Harnwegsinfekten in den folgenden sieben Jahren. Im zwölften Lebensjahr erst wurde ein rechtsseitiger VUR Grad II diagnostiziert (und zehn Monate später die Hypertonie), sonographisch wuchs die rechte Niere unterhalb der dritten Perzentile und hatte eine anteilige Funktion von 28%. Die linke Niere war hypertrophiert und zeigte im AU pyelonephritische Veränderungen. Vier Monate nach Diagnosestellung wurde das rechte Ostium mit Eigenblut unterspritzt, was zwei Jahre später wegen des persistierenden VUR bei weiterhin eingeschränkter Nierenfunktion wiederholt wurde. Noch vier Jahre postoperativ zeigte die Niere eine eingeschränkte Funktion von 30%, stellte sich im Ultraschall aber altersgerecht dar. Die kontralaterale Niere war weiterhin hypertrophiert und zeigte keine entzündlichen Veränderungen mehr. Infektionen wurden nicht mehr beobachtet. Ein MCU lag nicht vor.

Unter der Therapie mit Beta-Blockern zeigte das Mädchen im 18. Lebensjahr Blutdruckwerte von 130/85.

3.1.3.6 Sekundärer VUR in Gruppe 3 (Untergruppe 3B)

19 Kinder (30 URE, 17 Mädchen und zwei Jungen) hatten einen sekundären VUR:

Tabelle 66: Sekundärer VUR in Gruppe 3

Diagnosen	Anzahl d. Pat. Σ 19
Blasenentleerungsstörung	13
Meatusstenose	8
Harnröhrenklappen	1
celentragende Doppelanlage	1

Drei Kinder hatten die Erkrankungen untereinander kombiniert.

Die Kinder fielen mit folgenden Symptomen auf:

Tabelle 67: Symptomatik in Untergruppe 3B

Symptomatik	Anzahl d. Pat. Σ 19
rezidivierende Harnwegsinfekte	11
Enuresis mit rezidivierenden Harnwegsinfekten	5
Enuresis	2
Enuresis mit einmaligem Harnwegsinfekt	1

Das Ergebnis des ersten MCU zeigt die nächste Tabelle, wobei auch die URE enthalten sind, die erst zu einem späteren Zeitpunkt einen VUR entwickelten:

Tabelle 68: Schweregradverteilung in Untergruppe 3B

Schweregrad	Anzahl d. URE Σ 30
I	3
II	6
III	14
IV	4
V	3

Bei einem Kind war der VUR rechtsseitig, bei sieben linksseitig und in elf Fällen bilateral.

Der erste Ultraschall von 13 Kindern ergab folgende pathologische Befunde:

Tabelle 69: Ultraschallbefunde in Untergruppe 3B zum Zeitpunkt 1

Ultraschallbefunde	Anzahl d. URE Σ 22
Nierenbeckendilatation	7
Ureterdilatation/Kinking	7
Nierenvergrößerung	2
Parenchymsaumverschmälerung	2
Pyelonephritische Veränderungen	2
Nierengröße <3. Perz.	1
Ureterocele	1

Vier Kinder (67,75,76,84) zeigten unauffällige Befunde in fünf betroffenen Nieren. Bei vier weiteren Kindern (56,57,58,74) mit einem bilateralen VUR wurden einseitig mittelgradige Nierenbeckendilatationen beobachtet, während die andere Seite nur in einem Fall (74) eine geringe Ureterdilatation aufwies. Bei drei anderen Kindern (65,66,70) mit einem bilateralen VUR wuchs bei einem Kind (65) die Niere oberhalb der 97. Perzentile, und der Ureter war hochgradig dilatiert; bei zwei Kindern (66,70) lag ein verschmälertes Parenchymsaum vor, wobei die Niere von Patient (66) außerdem unterhalb der dritten Perzentile wuchs. Ein Patient (85) mit einem bilateralen VUR zeigte beidseits eine Hydronephrose und dilatierte Ureteren. Das letzte Kind (79) mit einem einseitigen VUR ließ eine Hydronephrose bei einem gering dilatierten Ureter erkennen.

Die gesunde kontralaterale Seite stellte sich in vier von fünf Fällen unauffällig dar, während eine Niere (79) eine Hydronephrose und -ureter zeigte.

Die erste Szintigraphie von zwölf Kindern ergab folgende Befunde:

Tabelle 70: Nierenfunktion in Untergruppe 3B zum Zeitpunkt 1

Nierenfunktion	Anzahl d. URE Σ 21
1 - 39%	6
40 - 60%	11
61 - 100%	4

Die Ausscheidungsverhältnisse waren bei allen 16 untersuchten Kindern (26 URE) zeitgerecht. Gleiches gilt auch für die sechs Nieren der gesunden kontralateralen Seite.

Der weitere Verlauf wird wieder getrennt für konservativ und operativ therapierte Kinder beschrieben.

3.1.3.7 Konservative Therapie in Untergruppe 3B (sekundärer VUR)

Sechs Mädchen (neun URE) von 19 Kindern wurden konservativ behandelt und durchschnittlich ca. drei Jahre (Median) beobachtet:

Tabelle 71: Schweregrade in Untergruppe 3B im Vergleich

Patient	Schweregradverteilung		Zeitraum (Monate)
	erstes MCU	letztes MCU	
59	III links	III links	37
65	II rechts, III links	nicht vorhanden	-
70	II links (II rechts)	III links	36
75	III links	0 links	23
79	III links	I links	42
84	II rechts, I links	III rechts	46

Alle Kinder bekamen mit Auftreten der ersten Harnwegsinfekte prophylaktisch eine Antibiose, nur Patientin (75) hatte darunter eine asymptomatische Bakteriurie. Patientin (65,70,75,79) bekamen außerdem Anticholinergica, in drei Fällen (59,65,84) wurde eine Metusstenose bougiert. Die Enuresis von Patientin (59,70,75,79) trat im Verlauf nicht mehr auf.

Bei Patientin (59) wird bei einer normalen Nierenfunktion und zeitgerechten Ausscheidungsverhältnissen eine Refluxmaturation abgewartet. Von Patientin (65) fehlt ein kontrollierendes MCU, der Ultraschall und das AU zeigten Hohlsystemdilatationen beidseits. Bei Patientin (70) wird bei einer normal großen Niere und einem unauffälligen AU weiter abgewartet. Kontralateral wurde ein intermittierender VUR Grad II beobachtet. Bei Patientin (75) ergab die Diagnostik Normalbefunde. In der letzten Sonographie von Patientin (79) wurde auf der kontralateralen Seite eine hochgradige Nierenbeckendilatation einer oberhalb der 97. Perzentile wachsenden Niere gesehen. Die Szintigraphie und das AU waren unauffällig, so daß eine spontane Ausheilung erhofft wird. Bei Patientin (84) wurde trotz des progredienten VUR kein MCU veranlaßt. Die Funktion der rechten Niere war mit 33% Funktionsanteil herabgesetzt, und im Ultraschall zeigte sich eine geringe Nierenbeckendilatation, das AU einen zeitgerechten Abfluß beidseits.

Zusammengefasst war bei den sechs Mädchen am Ende der Beobachtungszeit der VUR in zwei URE ausgeheilt, in einer gleich geblieben bzw. verbessert und in zweien verschlechtert.

Zusätzlich wurden drei Kinder (66,74,85) mit einem bilateralen VUR nur einseitig operiert, während die kontralaterale Seite beobachtet wurde.

Patientin (66) mit einer neurogenen Blasenentleerungsstörung zeigte nach 17 Monaten bzw. neun Monate nach Operation der kontralateralen Seite noch einen persistierenden VUR Grad I. Der Ultraschall ergab Normalbefunde, die anteilige Nierenfunktion betrug postoperativ 77%. Einmalig wurde eine asymptomatische Bakteriurie beobachtet. Bei Patientin (74) mit einer Meatusstenose und einem VUR Grad I konnte 16 Monate nach Diagnosestellung bzw. postoperativ eine spontane Heilung beobachtet werden. Präoperativ zeigten sich im Ultraschall und in der Szintigraphie Normalbefunde, und es wurden rezidivierende Infektionen beobachtet. Postoperativ lagen keine Befunde vor. Der VUR Grad IV von Patient (85) mit Urethralklappen und einer neurogenen Blasenentleerungsstörung verbesserte sich innerhalb von 23 Monaten bzw. drei Monate nach der Operation der kontralateralen Seite auf Grad I. Der Ultraschall ergab Normalbefunde, und die präoperative Szintigraphie zeigte eine ausgeglichene Seitenverteilung. Infektionen wurden nicht beobachtet.

3.1.3.8 Präoperative Untersuchungsbefunde in Untergruppe 3B (sekundärer VUR)

13 Kinder (21 URE) wurden zwischen dem dritten und 14. Lebensjahr (Median siebtes Lebensjahr) bzw. zwischen vier Monaten und sechs Jahren nach Diagnosestellung an 15 URE korrigierend operiert. Bei sechs Kindern erfolgte vorher (durchschnittlich im sechsten Lebensjahr) ein Eingriff an der Grunderkrankung. In drei Fällen wurde in einer zweiten Operation die kontralaterale Seite korrigiert bzw. war bei zwei Kindern (58,78) eine Reoperation indiziert. Die präoperativen MCU und OP-Indikationen sind in Tabelle A7 zu sehen.

Indikation für die Korrekturoperation war bei acht Kindern (61,4%) der persistierende VUR, in vier Fällen (57,66,71,76) eine reduzierte Nierenfunktion auf der betroffenen Seite und in einem Fall (58) eine Refluxverschlechterung (die Tabelle A7 gibt die einzelnen Beobachtungszeiträume wieder).

Bei sieben Kindern (zehn URE) wurde vor der Operation der VUR kontrolliert: in acht URE persistierte der VUR gleichbleibend, und in zwei URE stellte er sich verbessert dar. In zwei weiteren URE wurde ein neuer VUR Grad I bzw. III registriert.

Drei Kinder mit einem bilateralen VUR wurden präoperativ sonographisch kontrolliert: bei einem Kind (56) zeigte sich der rechtsseitige Ureter erstmals mittelgradig dilatiert, während die

Nierenbeckendilatation der linken Seite nicht mehr gesehen wurde. Bei dem zweiten Kind (58) stellten sich nach einer initialen linksseitigen Nierenbeckendilatation beide betroffenen Seiten unauffällig dar. Die Nieren des dritten Kindes (85) zeigten in der ersten Untersuchung Hydronephrosen und –ureteren, die präoperativ regredient waren.

Eine Szintigraphie wurde bei keinem Kind wiederholt und das Ausscheidungsurogramm von einem Kind (85) zeigte nach wie vor zeitgerechte Ausscheidungsverhältnisse.

Zwei von sieben Kindern mit einer prophylaktischen Antibiose bekamen Durchbruchinfektionen (28,6%), die in beiden Fällen einen Harnwegsinfekt und rezidivierende asymptomatische Bakteriurien darstellten. Zwei weitere Kinder litten auch unter fieberhaften Harnwegsinfekten, wobei aber Antibiotika nicht sicher gegeben wurden. Anticholinergica waren bei vier Kindern (58,67,85,88) indiziert.

3.1.3.9 Operative Therapie in Untergruppe 3B (sekundärer VUR)

Alle 13 Kinder wurden korrigierend operiert, wobei in acht Fällen Antirefluxplastiken verwendet und die betroffenen Ureteren der fünf anderen Kinder unterspritzt wurden. Bei vier Kindern (66,67,76,80) gab es nur diesen einen Korrekturingriff, und in einem Fall (76) wurde dabei gleichzeitig eine Ureterocele entfernt. Bei einem Jungen (85) wurden vor der Korrekturoperation Urethralklappen reseziert. Fünf weitere Mädchen (56,58,71,73,74) mit einer Meatusstenose wurden vorher bougiert, wobei bei einer Patientin (58) dann nacheinander beide betroffenen Seiten mit Eigenblut unterspritzt wurden. Bei Patient (78) war eine Reoperation indiziert. Die zwei letzten Kinder (57,88) mit einem bilateralen VUR bekamen nacheinander beide Seiten operiert.

Tabelle 72: Operationsarten in Untergruppe 3B

Operationsarten	Anzahl d. URE Σ 18
ARP nach Politano-Leadbetter	4
ARP nach Cohen	4
ARP nach Gregoir	1
Doppel-Politano mit Celenresektion	1
SBIN	7
Kollagenunterspritzung	3
Meatusbougieung/Nachbougieung	14
end. Klappenresektion/Nachresektion	4

Die Anzahl der Meatusbougieierungen mit Nachbougieierungen sowie die endoskopischen Klappenresektionen beziehen sich auf die betroffenen URE.

In der nächsten Tabelle sind die einzelnen Eingriffe nochmal nach Operationsanlaß aufgeteilt:

Tabelle 73: Operationsanlaß in Untergruppe 3B

Operationen	Anzahl d. URE Σ 18
Korrekturoperation	9
OP an Grunderkr.+Korrekturoperation	9
Reoperation wegen Komplikationen	2

Der Erfolg der einzelnen Operationsarten wird in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 74: Operationserfolg in Untergruppe 3B

Operationsarten	Anzahl d. URE Σ 18		
	Erfolg	kein Erfolg	kein MCU
ARP nach Politano-Leadbetter	4	-	-
ARP nach Cohen	3	1	-
ARP nach Gregoir	-	1	-
Doppel-Politano mit Celenresektion	1	-	-
SBIN	1	4	2
Kollagenunterspritzung	-	3	-
end. Klappenresektion/Nachresektion	-	4	-
Meatusbougieierung/Nachbougieierung	-	14	-

3.1.3.10 Postoperative Untersuchungsbefunde in Untergruppe 3B (sekundärer VUR)

Postoperativ wurden die 13 Kinder durchschnittlich vier Jahre (Median) beobachtet, und ein Kind war bei Studienabschluß noch in ambulanter Behandlung. Vier von zwölf behandelten Kindern (33,3%) entwickelten Durchbruchsinfektionen (in allen Fällen asymptomatische Bakteriurien). Außerdem wurden sieben Kindern Anticholinergica gegeben.

Von zwölf der 13 operierten Kindern lag ein postoperatives MCU vor, welches den VUR in neun von 16 operierten URE geheilt zeigte. In sieben URE persistierte der VUR trotz Operation: in fünf URE mit einem niedrigeren Schweregrad und in zwei URE gleichbleibend. Bei drei Kindern mit einem einseitig operierten VUR war auf der kontralateralen, auch betroffenen Seite, in einer URE mit Grad I der VUR spontan ausgeheilt, während der VUR in den anderen beiden URE (Grad I bzw. III) persistierte (in beiden Fällen mit Grad I).

Bei zwei Kindern (73,80) mit einem einseitig operierten VUR entwickelte sich postoperativ kontralateral ein neuer VUR Grad I, der in dem einen Fall (80) spontan sistierte.

Nur von drei operierten Kindern (66,78,80) lag eine Szintigraphie vor, die zuletzt zwischen zehn Monaten und fünf Jahren (Median 17 Monate) postoperativ statt fand und der ersten Untersuchung in der folgenden Abbildung gegenübergestellt ist:

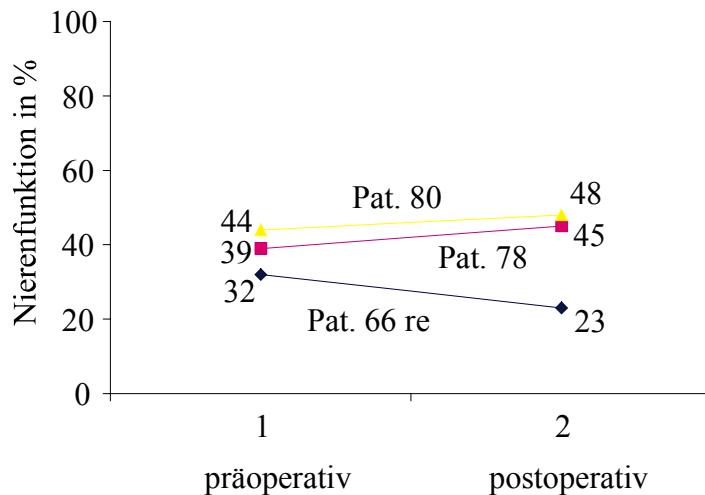


Abbildung 17: Nierenfunktion postoperativ in Untergruppe 3B

Bei Patient (66) mit einem bilateralen VUR stellte sich die operierte Seite verschlechtert dar. Dabei wuchs die Niere immer noch unterhalb der dritten Perzentile, und einmalig wurde eine asymptomatische Bakteriurie beobachtet. Bei den anderen beiden Patienten hatte sich die anteilige Funktion verbessert. Im Ultraschall lag bei Patient (80) noch eine Nierenbeckendilatation vor, und zweimalig wurden asymptomatische Bakteriurien diagnostiziert. Von Patient (78) fehlte zu dem Zeitpunkt ein Ultraschall, Infektionen wurden nicht beobachtet.

Von zwölf Kindern lagen Ultraschallbefunde vor, die zwischen einem Tag und sechs Jahren (Median zwei Wochen) postoperativ zuletzt erhoben wurden:

Tabelle 75: Ultraschallbefunde postoperativ in Untergruppe 3B

Ultraschallbefunde	Anzahl d. URE Σ 15
Nierenbeckendilatation	5
Ureterdilatation	3
Nierenvergrößerung	1
Nierengröße <3. Perz.	1

Von fünf Kindern (71,73,78,80,88) fehlte ein präoperativer Vergleich: die operierten Nieren von drei Kindern (78,80,88) stellten sich unauffällig dar, während Patient (71) und (73) erweiterte Nierenbecken erkennen ließen, bei Patient (71) verbunden mit erweiterten Ureteren. Bei zwei weiteren Patienten (56,85) wurden die präoperativen Hohlsystemerweiterungen nicht mehr gesehen. Die operierte Seite von Patient (66) wuchs immer noch unterhalb der dritten Perzentile, und erstmals waren das Nierenbecken und der Ureter dilatiert. Die anteilige Nierenfunktion war dabei reduziert. Bei Patient (67) wuchs die Niere der operierten Seite erstmals oberhalb der 97. Perzentile, und das Nierenbecken war dilatiert. Eine Szintigraphie lag nicht vor. Patient (57) ließ rechtsseitig unauffällige Befunde und linksseitig eine Hydronephrose erkennen. Präoperativ hatten sich die Befunde bezüglich der Seiten umgekehrt dargestellt. Bei zwei Patienten (58,76) hatten sich die Befunde nicht verändert.

Die kontralateralen gesunden Seiten (67,73,76,78,80) stellten sich unauffällig dar.

3.2. Statistische Auswertung

Folgende Gruppen wurden verglichen und deren statistisch signifikante Unterschiede erläutert:

1. Pränatal/ im ersten Lebensjahr/ nach dem ersten Lebensjahr diagnostizierter VUR
2. Primärer und sekundärer VUR
3. Mädchen und Jungen
4. Unilateraler und bilateraler VUR
5. Konservativ und operativ behandelte Kinder
6. Kinder mit bzw. ohne Doppelanlagen
7. Kinder mit bzw. ohne neurogene Blasenentleerungsstörung

3.2.1. Gruppen 1 - 3

3.2.1.1 Geschlechterverteilung ($p = 0,0004$)

Insgesamt gab es 51 Mädchen und 37 Jungen in dieser Studie: pränatal zeigten signifikant mehr Jungen (72,2%) Auffälligkeiten im harnableitenden System (entsprechend 70,3% aller Jungen), während nach dem ersten Lebensjahr ein VUR überwiegend bei Mädchen diagnostiziert wurde (88,2% innerhalb der Gruppe bzw. 58,8% aller Mädchen). Im ersten Lebensjahr zeigte sich von der Verteilung her kein signifikanter Unterschied.

3.2.2. Primärer und sekundärer VUR

3.2.2.1 MCU zum Zeitpunkt 1 ($p = 0,023$)

Im ersten MCU stellte sich die Häufigkeit der Schweregrade II und V signifikant unterschiedlich dar: die Kinder mit einem primären VUR hatten öfter einen VUR Grad II (66,7% aller VUR Grad II) als die Kinder mit einem sekundären VUR (33,3% aller VUR Grad II). Umgekehrt verhielt es sich für den Schweregrad V: dieser wurde häufiger bei den Kindern mit einem sekundären VUR beobachtet (78,3% aller VUR Grad V gegenüber 21,7% bei Kindern mit einem primären VUR).

3.2.2.2 Zeitpunkt der Korrekturoperation ($p = 0,006$)

Kinder mit einem primären VUR erhielten signifikant früher eine Korrekturoperation, d.h. zwischen einer Woche und 33 Monaten nach Diagnosestellung (Median 4,5 Monate), als Kinder mit einem sekundären VUR (zwischen zwei und 71 Monaten danach, Median 15 Monate).

3.2.3. Mädchen und Jungen

3.2.3.1 MCU zum Zeitpunkt 1 ($p = 0,007$)

Nur der Schweregrad V wurde bei den Jungen häufiger diagnostiziert (33,3% aller Jungen bzw. 73,9% aller VUR mit Grad V), den die Mädchen nur in 8,2% aufwiesen (26,1% der VUR mit Grad V).

3.2.4. Kinder mit und ohne neurogene/r Blasenentleerungsstörung

3.2.4.1 Zeitpunkt der Korrekturoperation ($p = 0,002$)

Eine Korrekturoperation erfolgte bei Kindern ohne eine Blasenentleerungsstörung signifikant früher, d.h. zwischen einer Woche und 50 Monaten nach Diagnosestellung (Median 5,5 Monate), als bei Kindern mit dieser sekundären Erkrankung (zwischen sechs und 71 Monaten danach, Median 18 Monate).

4. Diskussion

4.1. Pränatale Diagnostik

Von 36 Kindern (41%) dieser Studie lag ein pränataler Ultraschall vor, der Auffälligkeiten im harnableitenden System zeigte.

4.1.1. Intrauterine Nierenbeckendilatation

Im Zusammenhang mit dem VUR wird im pränatalen Ultraschall am häufigsten eine Erweiterung des Nierenbeckens diagnostiziert: alle Kinder in den Studien von Scott 1993, Gordon 1990 und Steele 1989 mit einem VUR zeigten pränatal eine Nierenbeckendilatation, bei Najmaldin 1990b handelte es sich um 58% der Nieren. Walsh 1996 traf diese Beobachtung dagegen nur bei 31% der Kinder mit einem VUR.

Auch im Ultraschall unserer Kinder wurde in 27 von 36 Fällen (75%) bzw. 34 von 48 betroffenen Nieren (71%) pränatal eine Nierenbeckendilatation diagnostiziert, die in drei Nieren gering (<5mm), in 21 Nieren mittel- (5 – 10 mm) und in zehn Nieren hochgradig (>10 mm) war.

Eine mittelgradige Nierenbeckendilatation (5 – 10 mm Durchmesser) wurde somit in den meisten Nieren (62%) mit einem erweiterten Nierenbecken beobachtet.

Gerade dieser Befund wird in der Literatur kontrovers diskutiert: McIlroy 2000 berichtet in seiner Studie, daß die überwiegende Anzahl der Kinder, die aufgrund einer pränatalen Nierenbeckendilatation diagnostiziert wurden, einen Nierenbeckendurchmesser von 4 – 9 mm hatten. Auch Ghidini 1990 hält eine Dilatation ab 4mm für kontrollbedürftig. Heinick 1998 ordnet in ihrer Studie einer pränatal mittelgradigen Nierenbeckendilatation (5 – 10 mm) ebenfalls einen pathologischen Wert zu: von 206 Nieren mit einer pränatal mittelgradigen Dilatation zeigten zehn Nieren postnatal eine progrediente Dilatation bzw. eine Persistenz der Dilatation in 176 Fällen. Sogar bei acht operationspflichtigen Ureterabgangsstenosen wurde intrauterin eine mittelgradige Erweiterung beobachtet. Jaswon 1999 spricht sich auch für eine postnatale Diagnostik ab einer Dilatation von 5mm aus, weil häufig ein VUR entdeckt wird. Zieger 2000 bestätigt allgemein, daß heutzutage pränatal häufig mittelgradige Dilatationen festgestellt werden, die evaluiert werden müssen. Andere Autoren betrachten eine Dilatation bis 7mm bzw. 9mm (Rabner 1994, Lettgen 1993) aufgrund des höheren Harnvolumens des Feten als

physiologisch, Stock 1998 bezeichnet erst eine Dilatation ab 8mm als „positiven“ pränatalen Ultraschall. Arger 1985 wiederum stellte bei 15 Kindern mit einer pränatal mittelgradigen Erweiterung des Nierenbeckens postnatal zwar keine Anomalien fest, empfiehlt aber trotzdem eine Kontrolle dieses Befunds, wie auch Walsh 1996 Kinder mit diesem pränatalen Befund postnatal nicht verfolgte - aber einen möglichen VUR nicht ausschließt.

Da im Rahmen unserer Studie bei 34 der 48 pränatal sonografierten Nieren (27 von 36 Kindern) ein erweitertes Nierenbecken diagnostiziert wurde und dieses in 62% (21 von 34 URE) einen mittleren Durchmesser hatte, empfehlen wir bei diesem Befund postnatal ein MCU folgen zu lassen.

Auch sechs Kinder mit einem VUR Grad I oder II zeigten pränatal ein erweitertes Nierenbecken, obwohl diese Grade nicht dilatierend sind und laut Elder 1992, Gordon 1990 und Steele 1989 deshalb nur im Zusammenhang mit einem kontralateralen höhergradigen VUR diagnostiziert werden. Bei weiteren zehn URE mit einer pränatalen Nierenbeckendilatation wurde postnatal kein VUR diagnostiziert, wobei bei einem Kind eine multizystisch dysplastische Niere, bei zwei weiteren Kindern eine neurogene Blasenentleerungsstörung (in einem Fall im Rahmen von Urethralklappen) und einem vierten Kind eine Doppelanlage mit einer Ureterocele vorlag. Im Gegensatz dazu gab es auch zehn URE mit einem VUR Grad III - V, die zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchungen keine Nierenbeckendilatation erkennen ließen, was auch Burge 1992 bei 36% der URE mit einem höhergradigen VUR beschreibt.

Diese Beobachtungen lassen sich wahrscheinlich durch den passageren Charakter der Nierenbeckendilatation und ihrer Abhängigkeit vom Füllungszustand der Harnblase erklären. Andererseits ist die Nierenbeckendilatation auch bei uns kein spezifisches Korrelat des VUR. Andere Erkrankungen, wie z.B. obstruktive Uropathien, Doppelnieren oder zystisch veränderte Nieren, verbergen sich auch hinter diesem Befund, wie Calisti 1999, Lettgen 1993 und Brown 1986 in ihren Studien bestätigen. Doch im Hinblick darauf, daß in unserer Studie 27 von 88 Kindern (31%) bzw. 34 von 141 betroffenen Nieren (24%) pränatal ein erweitertes Nierenbecken aufwiesen und bei sechs Kindern aufgrund einer Dilatation vor dem Hintergrund einer Grunderkrankung bzw. assoziierter Anomalien auch ein niedriggradiger VUR diagnostiziert werden konnte, sollte ein VUR postnatal durch ein MCU ausgeschlossen werden. So beschreibt auch Steele 1987, daß auf diese Weise der pränatale Ultraschall eine frühzeitige Diagnostik und adäquate Therapie ermöglicht, bevor die Kinder erste Infektionen entwickeln und die Nierenfunktion beeinträchtigt wird.

Ureterdilatation

Erweiterte Ureteren waren im pränatalen Ultraschall die zweithäufigste Auffälligkeit (40% aller postnatal diagnostizierten refluxiven Ureteren) und gingen immer einher mit einer Nierenbeckendilatation. Dieser Befund tritt normalerweise im Rahmen eines hochgradigen VUR auf, wurde aber - vor dem Hintergrund einer Grunderkrankung bzw. assoziierter Anomalien - auch in sechs URE mit einem VUR Grad I oder II gefunden bzw. in sechs URE ohne einen postnatalen VUR. Andererseits fehlte in neun URE mit einem höhergradigen VUR zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchungen eine Ureterdilatation. Auch hier könnten die im vorigen Absatz genannten Erläuterungen ursächlich sein.

Megazystis

Sechs Patienten (17%) hatten pränatal eine über die Altersnorm vergrößerte Harnblase. Dabei wurden bei drei Patienten Urethralklappen und bei einem weiteren Kind eine einseitige Doppelanlage diagnostiziert. Die letzten beiden Kinder zeigten keine weitere Erkrankung. Im Rahmen von Urethralklappen tritt eine Megazystis häufig auf: Oliveira 2000 beobachtete diese pränatal bei zwölf von 15 Kindern mit einer Urethraobstruktion (14 Jungen mit Urethralklappen, ein Mädchen mit einer Urethraatresie); Montemarano 1998 diagnostizierte bei 21 Kindern mit einer intrauterinen Megazystis postnatal in zehn Fällen Urethralklappen, wie auch Abbott 1998 bei sechs von 17 Kindern. Aber auch andere Erkrankungen wie z.B. das Prune-Belly-Syndrom (Montemarano 1998, Bollmann 1989, Heim 1983) oder ein VUR (Abbott 1998, Montemarano 1998) werden beobachtet.

4.1.2. Verdachtsdiagnose VUR

Nur bei sechs von 36 Kindern (17%) wurde pränatal bereits der Verdacht auf einen einseitigen VUR geäußert. Postnatal stellte sich heraus, daß der VUR in einem Fall auf der kontralateralen Seite und bei drei weiteren Kindern beidseitig war (in jeweils einem Fall Grad I bzw. III, bei zwei Kindern Grad IV und bei einem weiteren Kind Grad V). Der Verdacht wurde bei allen Kindern aufgrund einer Ureter- und Nierenbeckendilatation gestellt, wobei in zwei Fällen außerdem eine Megazystis, in einem Fall verbunden mit einem Polyhydramnion, vorlag.

Der Verdacht wird selten geäußert, weil eine Nierenbeckendilatation, das einzige Korrelat des VUR, ätiologisch eher einer obstruktiven Uropathie zugeordnet wird, da diese die häufigere Ursache darstellt. So steht z.B. bei Lettgen 1993, Bollmann 1989 und Brown 1987 die Ureterabgangsstenose an erster Stelle, gefolgt von der Uretermündungsstenose. Der VUR ist

deshalb oftmals nur eine Differentialdiagnose. Entscheidend ist auch die Erfahrung des Untersuchers.

4.1.3. Pränatale Eingriffe

Bei zwei Kindern dieser Studie fanden bereits pränatal Eingriffe statt: bei einem Jungen wurde aufgrund einer progredienten beidseitigen Hydronephrose und einer Megazystis ab der 26.SSW mehrmals eine Harnblasenpunktion bzw. ein vesikoamniotischer Shunt vorgenommen. Wegen eines Oligohydramnions wurde in der 31.SSW das Fruchtwasser aufgefüllt. Postnatal stellte sich im MCU ein beidseitiger VUR Grad V bei Urethralklappen heraus. Bis auf eine respiratorische Anpassungsstörung ergaben sich keine pulmonalen Probleme, allerdings zeigte sich eine Niereninsuffizienz mit Kreatininwerten bis maximal 330 µmol/l in der ersten Lebenswoche. Im neunten Lebensjahr wurden beide Nieren wegen einer terminalen Niereninsuffizienz entfernt und es erfolgte eine Transplantation (ausführlicher Verlauf Seite 44). Bei dem zweiten Patienten wurde ab der 31.SSW mehrmals die rechte multizystisch dysplastische Niere punktiert, die sich postnatal in der Szintigraphie funktionslos darstellte. Im MCU wurde kontralateral ein VUR Grad IV diagnostiziert.

Bei pränatal diagnostizierten Uropathien des Feten, bei denen es sich überwiegend um Harnwegsobstruktionen handelt, bestehen laut Kirschstein 2000 vier mögliche Konsequenzen: ein Schwangerschaftsabbruch oder eine vorzeitige Entbindung bei ausgeprägten, progredienten Hydronephrosen beidseits mit schlechter fetaler Nierenfunktion bzw. einer einseitigen Hydronephrose bei kontralateraler Nierenagenesie, die Fetalchirurgie oder erst postnatal Diagnostik und Therapie.

Ein vesikoamniotischer Shunt, der bei dem einen unserer Patienten angelegt wurde, ist im Rahmen der Fetalchirurgie eine häufig eingesetzte Methode bei subvesikaler Obstruktion (Kirschstein 2000, Farmer 1998, Elder 1987), womit versucht wird, eine progrediente Nierenschädigung und Entwicklung einer Lungenhypoplasie infolge eines Oligohydramnions zu verhindern (Makino 2000). Die Indikation ergibt sich aber nur bei bilateral betroffenen Nieren (Farmer 1998, Thomas 1985) und bestimmten Voraussetzungen, wie keine weiteren Organfehlbildungen, eine erhaltene Nierenfunktion (fetale Urin- und Serumlaborwerte), ein Oligohydramnion usw. (Kirschstein 2000).

Aktuelle Studien, wie auch der Eingriff bei unserem Kind, zeigen aber, daß der Erfolg dieses Eingriffs fraglich bleibt: in der Studie von McLorie 2001 überlebten sechs von neun Kindern, von denen zwei eine schwere Niereninsuffizienz und ein Kind eine leichte

Nierenfunktionsbeeinträchtigung hatten. Die Lungenfunktion war allerdings in allen Fällen gut. Bei Holmes 2001, der neben vesikoamniotischen Shunts auch cutane Ureterostomien, Blasenmarsupialisierungen und Klappenablationen intrauterin vornahm, starben sechs von 14 Kindern an einer respiratorischen Insuffizienz, und fünf der acht überlebenden Kinder hatten eine chronische Niereninsuffizienz. Auch Quintero 2000 abladierte bereits intrauterin die Urethralklappen eines Jungen, postnatal ergaben sich Restklappen mit einer beidseitigen mittelgradigen Nierenbeckendilatation bei erhaltenem Parenchym. Da das Kreatinin im Normbereich war und der Junge am dritten Lebenstag in Wohlbefinden entlassen wurde, sieht Quintero 2000 diesen Eingriff als Alternative zur Entlastungspunktion. Die drei Kinder bei Gehring 2000 zeigten postnatal alle eine gute Lungenfunktion, zwei Kinder hatten allerdings eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Bei Makino 2000 starben zwei von fünf Kindern postnatal wegen einer pulmonalen Hypoplasie (und eines wegen einer Nabelschnurumschlingung), die angegebene Nierenfunktion von einem Kind war postnatal gut. Freedman 1999 berichtet von 14 Kindern, von denen fünf postnatal eine Nierentransplantation benötigten und drei weitere eine Niereninsuffizienz hatten. Die Lungenfunktion wird nicht erwähnt.

Hinzu kommt, daß der Shunt dislozieren kann (McLorie 2001, Holmes 2001, Coplen 1996) und andere mögliche Komplikationen für Mutter und Fetus bedacht werden müssen, wie z.B. Infektionen bei Mutter und Kind, Auslösung einer Frühgeburt, Darmperforation usw. (Lettgen 1993, Elder 1987).

Bierkens 1996 spricht sich bei einer urethralen Obstruktion mit Oligohydramnion, Hydronephrosen und resultierender Lungenhypoplasie am Ende des ersten Trimenons deshalb für einen Schwangerschaftsabbruch aus. Holmes 2001 und Makino 2000 empfehlen eine sehr sorgfältige Auswahl der Patienten, für die ein pränataler Eingriff von Nutzen sein kann, der dann vor der 20. SSW erfolgen sollte. Für Dietz 2001 besteht derzeit kein Vorteil für den Feten, da es keine unstrittige Indikation für den pränatalen Eingriff gibt.

4.2. Klinische Symptomatologie postnatal

Bei den 52 Kindern, deren VUR postnatal diagnostiziert wurde, gaben meist rezidivierende Harnwegsinfektionen den Anlaß zur Refluxdiagnostik: 66,7% der Kinder im ersten Lebensjahr bzw. 94,1% der Kinder nach dem ersten Lebensjahr fielen mit Infektionen auf (zusammengefaßt 84,6% aller postnatal diagnostizierten Kinder).

Auch in den Studien von Davey 1997 und Lenaghan 1976 führten bei 84% (382 von 455) bzw. 85,3% (87 von 102) der Kinder Harnwegsinfekte zur Diagnose, während Greenfield 1997a diese bei 54% der Kinder registrierte. Vermutlich ist dies auf den sehr großen Studienumfang von 1040 Kindern zurückzuführen. Aber auch Nuutinen 2001 kommt bei 121 Kindern mit 47% zu einem ähnlichen Ergebnis, wobei ein MCU nur bei einem auffälligen Ausscheidungsurogramm erfolgte. Ausgehend von den Harnwegsinfekten beschrieb auch Bailey 1973, daß diese die häufigste Manifestation eines VUR sind. Die American Academy of Pediatrics 1999 stellte bei 50% der Kinder bis zum ersten Lebensjahr mit einem Harnwegsinfekt einen VUR fest. Dabei ist die Theorie wahrscheinlich, daß der VUR durch den Rückfluß und das Pendeln des Urins mit eventuellen Erregern die Infektion unterhält bzw. zu Restharn führt und es im Rahmen des Harnwegsinfektes zur ödematösen Schwellung und Infiltration der Blasenschleimhaut kommt, wodurch die Antirefluxeigenschaft der Ostien beeinträchtigt wird (Chandra 1995, Bettex 1982). Deshalb muß insbesondere bei Auftreten von rezidivierenden Harnwegsinfekten immer an einen VUR gedacht werden.

Nach dem vierten Lebensjahr waren die Infektionen in 34,4% außerdem mit einer Enuresis verbunden, die in dieser Studie häufig Ausdruck einer nicht neurogenen Blasenentleerungsstörung ist. In unserer Studie stellt letztere die häufigste Grunderkrankung bei Kindern mit einem sekundären VUR dar (s. Kapitel 4.5. „Primärer und sekundärer VUR“).

4.3. Geschlechterverhältnis

An dieser Studie waren 51 Mädchen und 37 Jungen beteiligt. Pränatal auffällig waren signifikant mehr Jungen (72,2%), was auch andere Studien beschreiben: 76,9% sind es bei Burge 1992, 84% bei Gordon 1990 und 91,2% bei Anderson 1991. Eine Erklärung dafür könnte der höhere Miktionsdruck der Jungen sein, der bei insuffizienten Ostien zu einem VUR führt (Anderson 1991). Im ersten Lebensjahr war die Geschlechterverteilung statistisch ausgeglichen (11 Mädchen, sieben Jungen), während nach dem ersten Lebensjahr bei signifikant mehr Mädchen (88,2%) ein VUR diagnostiziert wurde.

Bezüglich dieser Beobachtungen gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben: Fichtner 1993 und Köllermann 1967 beschreiben auch im ersten Lebensjahr ein Überwiegen der Jungen, während die Geschlechterverteilung nach dem ersten Lebensjahr ausgeglichen ist. Bei Lenaghan 1976 wiederum wurde im ersten Lebensjahr auch häufiger bei Jungen ein VUR diagnostiziert,

aber später ein Überwiegen der Mädchen registriert. Letztere Beobachtung machte auch DiPietro 1997. Ausschlaggebend dafür, und auch für unser Ergebnis, könnten die häufigeren Harnwegsinfekte von Mädchen nach dem ersten Lebensjahr sein, die zur Diagnose eines VUR führen. So waren in der Studie von Ditchfield 1994 78% der Kinder mit Harnwegsinfekten nach dem ersten Lebensjahr Mädchen, und die American Academy of Pediatrics 1999 gibt eine Prävalenz für Harnwegsinfekte von 8,1% für Mädchen gegenüber 1,9% für Jungen nach dem ersten Lebensjahr an.

4.4. Seiten- und Schweregradverteilung

50 Kinder (57,5%) hatten im ersten MCU einen einseitigen VUR (21 rechtsseitig bzw. 29 linksseitig), bei 37 Kindern (42,5%) trat der VUR beidseitig auf.

Betrachtet man die Verteilung in den drei Diagnosegruppen, ergeben sich im Vergleich keine signifikanten Unterschiede: die pränatal und nach dem ersten Lebensjahr diagnostizierten Kinder zeigten prozentual aber häufiger einen einseitigen VUR in ihrer Gruppe (jeweils 20 Kinder) als einen beidseitigen VUR (16 bzw. 14 Kinder); im ersten Lebensjahr hatten zehn Kinder einen beidseitigen und acht Kinder einen einseitigen VUR.

Die geringe Anzahl (44,4%) der pränatal auffälligen Kinder mit einem bilateralen VUR steht im Gegensatz zu Scott 1993, Anderson 1991 und Steele 1989, die mit 62 - 82% ein Überwiegen des bilateralen VUR bei pränatal auffälligen Kindern beobachteten. Die 82% wurden zwar in einer relativ kleinen Studie mit 17 Kindern (Steele 1989) beschrieben, aber auch bei Anderson 1991 sind es von 34 Kindern immer noch 62% mit einem bilateralen VUR.

Im ersten MCU wurde in den drei Diagnosegruppen die Schweregradverteilung der Abbildungen 4, 9 und 13 diagnostiziert.

Ein hochgradiger VUR (Grad IV und V) trat im Vergleich der Gruppen bei den pränatal auffälligen Kindern prozentual gesehen zwar am häufigsten auf (58,3% der URE gegenüber 57,1% bzw. 33,3%), aber in der statistischen Auswertung ist dieser Unterschied nicht signifikant. Andere Studien, die die Schweregradverteilung dieser drei Diagnosegruppen statistisch verglichen haben, sind uns nicht bekannt. Betrachtet man jedoch verschiedene Studien, die entweder pränatal oder postnatal auffällige Kinder untersuchen, ergibt sich auch hier, daß bei ersteren prozentual häufiger ein hochgradiger VUR diagnostiziert wurde: bei Anderson 1991, Gordon 1990 und Steele 1989 hatten 56 - 68% der URE pränatal auffälliger Kinder einen VUR

Grad IV und V, während Darge 1999, Hori 1997, Assadi 1996, Skoog 1987 und Carpentier 1982 diese nur bei 8 - 38% der URE postnatal diagnostizierter Kinder feststellten (die 8% ergaben sich bei 844 untersuchten URE von Skoog 1987, die 38% bei 56 untersuchten URE von Assadi 1996).

Signifikante Unterschiede bezüglich einzelner Schweregrade gab es bei Vergleichen zweier Gruppen: bei Jungen wurde insgesamt häufiger ein VUR vom Schweregrad V diagnostiziert als bei Mädchen. Ausschlaggebend dafür sind u.a. Urethralklappen als eine Grunderkrankung, die zu einem extrem erhöhten Miktionsdruck mit einem nachfolgend überwiegend hochgradigen VUR führt. So beschreibt Decter 2000 einen Jungen mit Urethralklappen und einem bilateralen VUR Grad V, bei Donnelly 1997 lag in sieben von acht URE ein VUR Grad IV - V vor, Pompino 1990 und Ben-Ami 1989a diagnostizierten in 71% der URE einen VUR Grad IV - V bzw. Grad IV.

Außerdem trat Grad V häufiger bei einem sekundären VUR auf, während Grad II öfter bei Kindern mit einem primären VUR vorlag. Auch dieser Unterschied könnte auf den erhöhten Miktionsdruck bei den verschiedenen Grunderkrankungen zurückzuführen sein: die im vorigen Absatz zitierten Autoren beobachteten bei Jungen mit Urethralklappen häufig einen hochgradigen VUR, Brannan 1969 beschreibt in seiner Studie diesen bei der Mehrzahl der Mädchen mit einer Meatusstenose. Auch bei einer neurogenen Blasenentleerungsstörung ergab sich bei Engel 1997 häufiger ein VUR Grad IV - V, was auch Shimada 1988 erwähnt (allerdings ohne konkrete Zahlen), während in den Studien von Willemsen 2000, Schulman 1999 und Amark 1998 ein niedriggradiger VUR überwiegt. Kakizaki 1998 diagnostizierte generell bei einem sekundären VUR nicht häufiger einen hochgradigen VUR als bei einem primären VUR.

Außerdem entwickelten in unserer Studie 16 von 50 Kindern (32%) mit einem einseitigen VUR im Verlauf der konservativen Therapie einen neuen kontralateralen VUR. Dabei handelte es sich um sechs Kinder mit einem primären und zehn Kinder mit einem sekundären VUR. Der VUR war überwiegend (68,8%) niedriggradig, d.h. Grad I oder II. Sparr 1998, der gezielt diese Entwicklung untersuchte, entdeckte im Verlauf sogar bei 33% der Patienten mit einem primären einseitigen VUR einen neuen kontralateralen VUR. Berücksichtigt werden muß dabei der intermittierende Charakter des VUR oder z.B. eine zugrundeliegende neurogene Blasenentleerungsstörung. Sparr 1998 spricht sich aber auch - ohne nähere Erklärungen - für eine besondere anatomische Situation der kontralateralen Seite aus.

Da bei uns v.a. Kinder mit einem sekundären VUR einen neuen kontralateralen VUR entwickelten, sollte dieser in regelmäßigen Kontrolluntersuchungen ausgeschlossen werden.

Ein pränatal auffälliges Mädchen, das einseitig eine Ureterocele ohne VUR aufwies, wurde in die Studie aufgenommen, nachdem sich nach der Celenschlitzung ein VUR Grad I entwickelte. Diese postoperative Komplikation wird in der Literatur bei 20 - 100% der Kinder erwähnt (Arnold 1997, Blyth 1993, Mor 1992, Überreiter 1990).

4.5. Primärer und sekundärer VUR

Von den 88 Kindern hatten 37 Kinder (42%) einen primären und 51 Kinder (58%) einen sekundären VUR. Die Verteilung in den drei Diagnosegruppen ergab, daß die pränatal auffälligen Kinder am häufigsten einen sekundären VUR hatten (61,1% gegenüber 55,6% im ersten Lebensjahr und 55,9% später), was statistisch aber keinen signifikanten Unterschied darstellte. Die Tabellen 22, 48 und 61 zeigen die Häufigkeit der verschiedenen Erkrankungen. Am häufigsten zeigte sich eine neurogene Blasenentleerungsstörung (30,7% aller Kinder bzw. 52,9% aller Grunderkrankungen), und auch in den einzelnen Gruppen trat diese am häufigsten auf: bei den pränatal auffälligen Kindern 36,4%, im ersten Lebensjahr 60% und nach dem ersten Lebensjahr 68,4% aller Grunderkrankungen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen liegt nicht vor.

In der Literatur findet man bei 20% der Kinder mit einer Blasenentleerungsstörung einen VUR (Schulman 1999, Snodgrass 1991) bzw. bei 23 - 40% der Kinder mit einem VUR eine Blasenentleerungsstörung (Willemsen 2000, Koff 1998, Snodgrass 1991, Scholtmeijer 1990). In diese Beobachtungen reiht sich unser Ergebnis mit 30,7% aller Kinder ein.

Die Ureterocelen traten in sieben von zehn Fällen als Assoziation zu einer Doppelanlage auf. Diese häufige Kombination wird auch in der Literatur beschrieben (Calisti 1999, Scherz 1989, Mandell 1980); Ureterocelen bei Normalnieren sind dagegen seltener (Scherz 1989, Mandell 1980).

4.6. Assoziierte Fehlbildungen und Pathologien der kontralateralen Niere

In 29 - 40% ist der VUR mit anderen urologischen Erkrankungen verbunden (Ring 1993, Anderson 1991), wobei auch die kontralaterale Seite betroffen sein kann. In 5 - 24% wird eine

Doppelnieren gefunden (Mevorach 1998, McCool 1997, Anderson 1991), zu 8 - 17% liegen multizystisch dysplastische Nieren vor (Ring 1993, Burge 1992, Najmaldin 1990a, Najmaldin 1990b), Ureterabgangsstenosen in 6 - 16% (Ring 1993, Burge 1992, Anderson 1991, Najmaldin 1990a, Najmaldin 1990b), sowie Einzelnieren in 8 - 12% (Zerin 1993, Steele 1989).

Eingereiht in diese Angaben hatten 30 Kinder (34%) unserer Studie eine assoziierte Anomalie, die bei 26 Kindern auf der Seite des VUR (in vier Fällen beidseitig) und bei vier Kindern kontralateral beobachtet wurde. Bei den kontralateralen Erkrankungen handelte es sich um eine multizystisch dysplastische Niere, eine Ureterabgangsstenose und zwei Nierenagenesien. Die Erkrankungen sind in den Tabellen 10 und 38 und auf S.65 dargestellt. Unter den Anomalien fanden wir am häufigsten Doppelanlagen mit einem Anteil von 76,5% aller assoziierten Anomalien. Bezogen auf alle betroffenen URE dieser Studie (141 URE) zeigten sich 18,4% der refluxiven Ureteren an einer Doppelanlage. Die Häufigkeit in den drei Diagnosegruppen war dabei nicht signifikant unterschiedlich.

Unser Ergebnis liegt damit im Rahmen anderer Beobachtungen, die diese Assoziation in 5 - 24% beschreiben (Mevorach 1998, McCool 1997, Anderson 1991, Najmaldin 1990a), welche aufgrund der dystopen Mündung der Ureteren bei einem Ureter duplex mit häufig nachfolgender Verschlußinsuffizienz der vesikoureteralen Klappe wahrscheinlich ist.

Die multizystisch dysplastischen Nieren (drei URE), Ureterabgangsstenosen (zwei URE) und kontralateralen Agenesien (zwei Kinder) in unserer Studie werden auch von anderen Autoren im Zusammenhang mit einem VUR beobachtet (Ring 1993, Burge 1992, Anderson 1991, Najmaldin 1990a/1990b).

Assoziationen mit nichturologischen Anomalien wurden bei uns und in anderen Studien nur vereinzelt gefunden. Sheu 1998 berichtet neben einem Kind mit einem Down Syndrom, wie es auch in unserer Studie vorkommt, von jeweils einem Kind mit einem VATER Syndrom, einer biliären Atresie, einem imperforierten Anus und einem intersexuellen Genitale. Bei Anderson 1991 hatte ein Kind mit einem VUR außerdem eine Ösophagusatresie, wie auch ein Kind unserer Studie. Zwei Kinder unserer Studie zeigten einen Herzfehler, bei Najmaldin 1990b hatte ein Kind einen VSD. Außerdem wurde bei einem Kind seiner Studie ein Turner Syndrom festgestellt. Ein Robinow Syndrom, ein Hydrocephalus und eine Dysmorphie wurden bei jeweils einem Kind in der Studie von Gordon 1990 beobachtet. In unserer Studie ergab sich außerdem

jeweils ein Kind mit einem dystrophen Minderwuchs, einer spastischen Tetraparese, einer lateralen Bauchwandspalte, einem Mikrocephalus und Riesenhämangiomen.

4.7. Ausgangsbefunde (Ultraschall, Ausscheidungsurogramm, Szintigraphie)

Im ersten Ultraschall aller Kinder fiel v.a. eine Dilatation des Nierenbeckens auf (71 von 115 untersuchten Nieren). 60 dilatierten Nieren Becken lag dabei ein mittel- bis hochgradiger VUR zugrunde, der per definitionem dilatierend ist bzw. dessen Korrelat im Ultraschall die Dilatation ist. Bei 45 Nieren wurde die Dilatation über den erhöhten Miktionsdruck mitbedingt durch Urethral Klappen, Meatusstenosen, neurogene Blasenentleerungsstörungen, jeweils in einem Fall lag ein Prune-Belly-Syndrom bzw. Sinus urogenitalis vor.

Vor diesem Hintergrund ist auch in anderen Studien die postnatale Nierenbeckenerweiterung ein häufig erhobener Befund (Walsh 1996, Zerlin 1993), der in der Sonographie verlässlich dargestellt wird (Lavocat 1997).

Weiterhin zeigten sich drei Schrumpfnieren, in einem Fall im Rahmen eines Prune-Belly-Syndroms, und in zwei Nieren stellenweise pyelonephritische Veränderungen. Das Ausscheidungsurogramm bestätigte in jeweils einem Fall die Schrumpfniere bzw. die entzündlichen Veränderungen, zeigte letztere aber noch in acht weiteren Nieren und zusätzlich einen geschrumpften oberen Anteil einer Doppelanlage. Olbing 2000, der das Nierenwachstum und die Narbenentwicklung im Ausscheidungsurogramm von konservativ und operativ behandelten Kindern vergleicht, berichtet von 44% bzw. 51% der konservativ behandelten Kinder, die initial eine zu kleine Niere bzw. Narben präsentierten. Bei Greenfield 1997a und Skoog 1987 handelt es sich um 10% bzw. 8,2% der Kinder mit zu kleinen Nieren bzw. Narben, die v.a. nach Harnwegsinfekten auftraten (Greenfield 1997a).

Verschiedene Studien zeigen, daß die Sonographie eine niedrige Sensitivität im Nachweis von pyelonephritischen Veränderungen hat (Nguyen 2000, Lavocat 1997, Yen 1994, Shanon 1992) und diese, auch im Vergleich zum Ausscheidungsurogramm, am sichersten in der Szintigraphie dargestellt werden.

Das Ausscheidungsurogramm wurde aufgrund des großen Erfassungszeitraumes in dieser Studie noch häufig veranlaßt. Insgesamt wurde die Ausscheidung von 113 Nieren untersucht, war in 14 Nieren verzögert und in vier Nieren nicht darstellbar (szintigraphisch ergaben sich dabei reduzierte Funktionsanteile zwischen 15 und 18%, in einem Fall war eine multizystisch dysplastische Niere funktionslos).

Die erste Szintigraphie zeigte in 36 von 124 untersuchten Nieren (29%) einen reduzierten Funktionsanteil zwischen 15 und 39%. In neun Nieren lagen gleichzeitig entzündliche Veränderungen im Ultraschall und/oder Ausscheidungsurogramm vor, in einem Fall das Prune-Belly-Syndrom. 17 weitere Nieren zeigten im Ultraschall aber auch gleichzeitig eine Nierenbeckendilatation. Bei 19 Kindern mit einer anteilig reduzierten Nierenfunktion waren vor der ersten Szintigraphie Harnwegsinfekte aufgetreten.

Auch andere Studien zeigen bereits in der ersten Szintigraphie Funktionseinschränkungen der refluxiven Niere: Sweeney 2001 berichtet von 194 Nieren mit einem VUR Grad IV und V, die in 43% eine reduzierte anteilige Funktion hatten (inklusive fokaler Defekte). 82% der Nieren waren vorher Infektionen ausgesetzt. Bei Yu 1997b zeigten sogar 54% der 37 untersuchten Nieren (VUR Grad III und IV) eine eingeschränkte Funktion (inklusive fokaler Defekte). Bei diesen pränatal auffälligen Kindern traten vorher keine Infektionen auf. Auch Crabbe 1992 untersuchte pränatal auffällige Kinder (50 Nieren), 34% der Nieren hatten eine reduzierte Funktion bzw. fokale Defekte. Sheridan 1991 beobachtete wiederum bei 67% der Kinder mit einer anteilig reduzierten Nierenfunktion (50% von 36) vorangegangene Infektionen.

Eventuell bedingt durch die nicht berücksichtigten fokalen Defekte ist der Anteil an Nieren mit einer anteilig reduzierten Funktion in unserer Studie vergleichsweise niedriger.

Sieben Nieren waren funktionslos, sechs dieser Nieren wurden im Verlauf entfernt (s. Unterkapitel 4.8.2.5. „Nephrektomie“).

Für alle Ausgangsbefunde gilt, daß sich statistisch keine signifikanten Unterschiede zwischen konservativ und später operativ behandelten Kindern ergaben. Die Entscheidung für die jeweilige Therapie ergibt sich vielmehr im Verlauf bei jedem Kind.

4.8. Therapeutische Ansätze

4.8.1. Konservative Therapie

In dieser Studie wurden 18 Patienten (20,5%) mit 27 betroffenen URE konservativ behandelt. In den Unterkapiteln 3.1.1.3, 3.1.1.8, 3.1.2.2, 3.1.2.7, 3.1.3.2 und 3.1.3.7 werden die Befunde der Kinder ausführlich erläutert.

Der Beobachtungszeitraum der 18 Kinder lag zwischen sechs Monaten und sieben Jahren (Median 29 Monate), in dem alle Patienten eine prophylaktische Antibiose erhielten. Neun

Patienten (50%) entwickelten darunter Durchbruchsinfektionen (alle Kinder asymptomatische Bakteriurien, in vier Fällen auch fieberhafte Harnwegsinfekte).

Auch bei den später operativ behandelten Kindern ergaben sich während der initialen konservativen Therapie in 50% (35 von 70) Durchbruchsinfektionen (in 13 Fällen asymptomatische Bakteriurien, in 15 Fällen fieberhafte Harnwegsinfekte, bei sieben Kindern beide Infektionsarten).

Von anderen Autoren werden bei 26 - 39% der konservativ behandelten Kinder Infektionen beobachtet (Farhat 2000, Tamminen-Möbius 1992, Jodal 1992, Gordon 1990). Allerdings wurden in allen Studien nur Kinder mit einem primären VUR untersucht, bei Tamminen-Möbius 1992 und Jodal 1992 nur Grad III und IV. Außerdem definieren Farhat 2000 und Gordon 1990 bei 26 bzw. 32% Durchbruchsinfektionen nicht die Infektionsarten.

Aufgrund einer neurogenen Blasenentleerungsstörung wurden bei acht konservativ (elf URE) und acht operativ (12 URE) behandelten Patienten zusätzlich Anticholinergica gegeben. Zur Ausheilung des VUR kam es darunter in drei URE (13%). In sieben URE zeigte sich der VUR verbessert, in fünf URE persistierte der VUR gleichbleibend. In drei URE verschlechterte sich der VUR, drei Kinder entwickelten kontralateral einen neuen VUR unter Therapie. Von fünf URE lag kein kontrollierendes MCU vor.

Willemsen 2000 beobachtet in seiner Studie mit 57% der Patienten (20/35) eine relativ hohe Ausheilungsrate des VUR (Grad I - V), die Kinder hatten allerdings keine weiteren Grunderkrankungen oder assoziierte Anomalien. Snodgrass 1998 berichtet von 42 Mädchen, deren VUR in 45% der URE unter Anticholinergica ausheilte. Dabei untersuchte er aber fast nur Grad I und II (Grad IV und V gar nicht), andere Grunderkrankungen oder assoziierte Anomalien lagen auch nicht vor. Auch Amark 1998 gibt eine hohe Heilungsrate von 40% an, wobei nur elf Patienten beobachtet wurden und auch diese keine zusätzlichen Erkrankungen hatten. 29% der VUR (10 von 35 URE) sistierten in der Studie von Scholtmeijer 1990, untersucht wurde Grad I - IV ohne zusätzliche Anomalien.

Da bei uns in 83% ein mittel- bis hochgradiger VUR vorlag und zusätzlich vier Kinder Doppelanlagen, jeweils zwei Kinder Urethralklappen bzw. Meatusstenosen und ein Kind einen Sinus urogenitalis hatte, sind dies im Vergleich zu den anderen Studien sicher nahezu unmögliche Bedingungen, einen VUR unter Anticholinergica auszuheilen.

4.8.1.1 Ergebnisse der konservativen Therapie

Die 18 Kinder (27 betroffene URE) wurden zwischen sechs Monaten und sieben Jahren beobachtet. Nach 23 Monaten (Median) war der VUR in acht von 23 betroffenen URE (35%) ausgeheilt (von vier URE fehlte ein MCU) und hatte sich nach 37 Monaten (Median) in sieben URE (30%) verbessert. Mit dem gleichen Schweregrad persistierte der VUR dagegen in sechs URE (26%) und stellte sich in zwei URE verschlechtert dar. Ein neuer VUR wurde in drei URE beobachtet, und intermittierend trat er in einer URE auf.

Bei 20 Kindern mit einem bilateralen VUR und einer einseitigen Korrekturoperation war der VUR der nicht operierten Seite nach elf Monaten (Median) bzw. sechs Monaten postoperativ in elf von 17 URE (65%) spontan geheilt (von drei URE fehlte ein MCU), in sechs URE persistierte er (in drei URE niedriggradiger, in drei URE gleichbleibend).

Andere Studien (Kakizaki 1998, Zerlin 1993, Burge 1992, Gordon 1990, Steele 1989) geben unter konservativer Therapie Heilungsraten von 27 - 75% der Patienten nach durchschnittlich 1 - 3,3 Jahren an, womit unsere Studie mit 35% der URE im unteren Bereich liegt. Zusammen mit den elf ausgeheilten URE der einseitig operierten Kinder ergeben sich 48% (19 von 40 URE). Bei Burge 1992 und Steele 1989 ergaben sich die höchsten Heilungsraten (61 bzw. 75%), sie behandelten allerdings auch nur Kinder mit einem primären VUR und Steele 1989 dabei nur ein kleines Patientenkollektiv von zwölf Kindern. Kakizaki 1998, Zerlin 1993 und Gordon 1990 beobachteten dagegen auch Kinder mit einem sekundären VUR und berichten von einer Maturation in 27 - 43% der Fälle.

Berücksichtigt werden muß auch, daß unsere Patientendaten zu einem bestimmten Zeitpunkt erhoben worden sind und der weitere Verlauf, d.h. auch eventuelle weitere Ausheilungen nach den 37 Monaten, nicht berücksichtigt ist.

Die Maturation trat bei uns nach durchschnittlich 23 Monaten ein und reiht sich damit in die Ergebnisse der genannten Studien (Kakizaki 1998, Zerlin 1993, Burge 1992, Gordon 1990, Steele 1989) ein.

Einen Vergleich der spontanen Heilungsrate bezüglich des Diagnosezeitpunkts zu ziehen, gestaltet sich aufgrund der geringen Patientenzahl schwierig, dazu lag bei vier der fünf Kinder ein sekundärer VUR mit unterschiedlichsten Grunderkrankungen vor, die sich auch nicht ohne weiteres vergleichen lassen.

In Studien mit pränatal diagnostizierten Kindern heilte ein Prozentsatz an VUR zwischen 1 und 2,1 Jahren nach Diagnosestellung spontan (Scott 1993, Burge 1992, Elder 1992). Bei unserem

pränatal diagnostizierten Kind dauerte es länger: mit 79 Monaten handelt es sich im Vergleich zu den anderen vier Kindern um die längste Heilungsdauer, allerdings lag ein VUR Grad V beidseits bei Urethralklappen vor. Der hochgradige bilaterale VUR bei einer schwerwiegenden Grunderkrankung war sicherlich ausschlaggebend, was auch andere Studien beobachten (Kakizaki 1998, Ring 1993, Tamminen-Möbius 1992, Burge 1992).

Der beidseitige sekundäre VUR (IV/II) eines im ersten Lebensjahr diagnostizierten Kindes war nach acht Monaten unter Anticholinergicatherapie ausgeheilt und damit im Vergleich zu den anderen vier Kindern am schnellsten. Insbesondere auch schneller als der VUR Grad III bei einem nach dem ersten Lebensjahr diagnostizierten Patienten, der nach 23 Monaten unter Anticholinergica ausheilte. Allerdings war der VUR wiederum assoziiert zu einer Doppelanlage, die eine längere Heilungsdauer mitbedingt (Ben-Ami 1989b). Bei den letzten beiden nach dem ersten Lebensjahr diagnostizierten Patienten war ein primärer VUR Grad III beidseits nach 14 und ein sekundärer VUR Grad I nach einer Meatusbougieung nach 46 Monaten ausgeheilt. Insgesamt heilten mehr sekundäre VUR als primäre VUR aus (sechs gegenüber zwei), was auch Kakizaki 1998 in seiner Studie beobachtete.

Bei den 20 Kindern mit einer einseitigen Korrekturoperation war der VUR der nicht operierten kontralateralen Seite nach elf Monaten (Median) in elf URE (55%) spontan geheilt. Im Vergleich zu den anderen 18 konservativ behandelten Kindern ist die Heilungsrate höher, was sicher auf den höheren Anteil von URE mit einem VUR Grad I oder II (74% gegenüber 22%) zurückzuführen ist. Gleiches gilt für den früheren Heilungszeitpunkt. Andere Studien bestätigen diese Ansicht (Wennerström 1998, Greenfield 1997b, Tamminen-Möbius 1992, Elder 1992, Burge 1992, Skoog 1987).

Bei 13 rein konservativ und 18 einseitig operierten Kindern wurden die Ultraschallbefunde kontrolliert, der letzte vorliegende Befund wurde zwischen einem und 72 Monaten nach Diagnosestellung erhoben: im Vergleich zum ersten Ultraschall persistierte eine Nierenbeckendilatation bei zwei Kindern und zeigte sich neu bei zwei weiteren Kindern. In allen Fällen persistierte der VUR noch, in zwei Fällen wurde noch eine neurogene Blasenentleerungsstörung behandelt.

Bis auf zwei Patienten, die Schrumpfnieren entwickelten (Patient mit pränatalem Eingriff, postnataler Niereninsuffizienz und letztendlich Nephrektomie beidseits) bzw. schon bei Diagnosestellung hatten (Patient mit Prune-Belly-Syndrom), zeigten die Kinder ein altersgerechtes Nierenwachstum ohne neue pyelonephritische Veränderungen, was das

Ausscheidungsurogramm bestätigte, obwohl viele Kinder Durchbruchsinfektionen unter der Antibiose entwickelten. Andere Studien beschreiben im Verlauf der konservativen Therapie die Entwicklung von Narben bzw. eine Progression bereits bekannter Narben in 2,3 - 12,3% bzw. 6,4 - 42% (Kakizaki 1998, Naseer 1997, Fichtner 1993, Olbing 1992). Daß wir diese Beobachtung nicht machten, könnte daran liegen, daß unsere konservativ behandelten Kinder nur in 27% einen hochgradigen VUR hatten (bei Fichtner 1993 traten neue Narben bzw. eine Progression bekannter Narben nur bei einem VUR Grad IV und V auf) und die Infektionen überwiegend asymptomatische Bakteriurien waren (Naseer 1997 berichtet, daß alle Kinder mit Nierennarben Durchbruchsinfektionen entwickelten).

Die Nierenfunktion wurde nur bei sieben rein konservativ behandelten Kindern (zwölf refluxive Nieren) und elf einseitig operierten Kindern zwischen elf und 68 Monaten nach der ersten Untersuchung kontrolliert: bei 14 Kindern (16 Nieren) war die Nierenfunktion unverändert geblieben (in acht Nieren anteilig normal, in sieben Nieren anteilig erhöht, in einer Schrumpfniere anteilig erniedrigt), bei einem Patienten (bilateraler VUR) war die Funktion nach einer Klappenresektion wieder seitengleich, bei zwei Kindern (bilateraler VUR) war die Seitenverteilung nach asymptomatischen Bakteriurien und persistierendem VUR unausgeglichen geworden (in einem Fall nur unwesentlich), in einer Niere zeigte sich erstmals eine anteilig erhöhte Funktion. D.h., verschlechtert hatte sich die anteilige Funktion nur bei zwei von 18 Kindern (11%), überwiegend ergaben sich gleichbleibende Verhältnisse.

Ähnliche Beobachtungen machten auch Farhat 2000 und Anderson 1991, die im Verlauf unter konservativer Therapie keine Änderung der anteiligen Nierenfunktion bzw. in drei von 25 Nieren eine anteilig erhöhte Funktion neben ansonsten unveränderten Funktionsanteilen feststellten. Auch Burge 1992 berichtet, daß 38 von 39 beobachteten Patienten im Verlauf eine anteilig normale Nierenfunktion behielten.

4.8.2. Operative Therapie

Indikation und Zeitpunkt der Korrekturoperation

Die erste Korrekturoperation (UCN oder antirefluxive Ostienunterspritzung) erfolgte bei den meisten Kindern (25 der 62 operierten Kinder, 40%) wegen eines persistierenden VUR. Am zweithäufigsten waren rezidivierende Durchbruchsinfektionen die Ursache (14 Kinder, 23%), gefolgt von einer reduzierten Funktion der betroffenen Niere (neun Kinder, 15%). Außerdem gab bei acht Kindern eine Refluxverschlechterung den Ausschlag und bei weiteren sechs Kindern eine persistierende Hydronephrose. Die gleichen Indikationen sind in anderen Studien zu finden,

wobei entweder die Durchbruchsinfektionen (Sheu 1998, Anderson 1991, McLorie 1990) oder der persistierende VUR (Barrieras 2000, Liu 1998, Greenfield 1996) an erster Stelle stehen.

Zeitpunkt der ersten Korrekturoperation

In der Literatur gibt es kaum vergleichbare Studien, die diese drei Diagnosegruppen getrennt betrachten und hinsichtlich des Operationszeitpunktes auswerten. Die folgenden genannten Vergleichsstudien haben oft eine andere Fragestellung, so daß die Anzahl der operierten Kinder klein ist und das Ergebnis nicht beschrieben wird.

Unsere 22 *pränatal auffälligen Kinder* wurden zwischen dem zweiten und 53. Lebensmonat (Median 8. Monat) korrigierend operiert.

Im Vergleich wurden bei Ring 1993 neun pränatal auffällige Kinder operiert, davon ein Kind bereits in der zweiten Lebenswoche wegen eines obstruktiven Megaureters und ein Kind im elften Lebensmonat nach einer Pyelonephritis. Die anderen sieben Kinder wurden nach initialen Entlastungseingriffen zwischen dem siebten und 23. Monat operiert. Die 17 Kinder in der Studie von Anderson 1991 wurden zwischen dem ersten und 72. Monat operiert (Median 19 Monate), wobei es sich in drei Fällen um eine Nephrektomie handelte. Bei Scott 1993 wurden von 21 Kindern (dabei zwei postnatal auffällige Kinder) zehn Kinder zwischen dem ersten und siebten Lebensjahr operiert.

Der Operationszeitpunkt liegt in unserer Studie mit durchschnittlich acht Monaten postnatal relativ früh, ist aber durchaus nicht ungewöhnlich, wie andere Studien bestätigen (allerdings wurden dabei pränatal und postnatal auffällige Kinder untersucht): Greenfield 1993 operierte neun pränatal und 18 postnatal auffällige Kinder und befürwortet die Operation eines hochgradigen VUR in den ersten sechs Lebensmonaten, da der Erfolg hoch und die Komplikationsrate nicht höher ist als bei später operierten Kindern und damit eventuelle Übergangsbehandlungen unnötig werden. Liu 1998 hat bereits in den ersten drei Lebensmonaten ein pränatal und 17 postnatal auffällige Kinder erfolgreich operiert und favorisiert den frühen Eingriff bei z.B. Durchbruchsinfektionen oder einer reduzierten Nierenfunktion. Auch Upadhyay 1999 nahm an zwei pränatal und 13 postnatal auffälligen Kindern innerhalb des ersten Lebensjahres eine Korrekturoperation vor, die er als effektiv und sicher empfiehlt.

Andere Autoren wiederum, wie Sillén 1999 und Thomas 1989 schlagen vor, erst nach dem ersten Lebensjahr zu operieren, da es vorher aufgrund der Größe des Kindes

operationstechnische Schwierigkeiten geben kann und einer spontanen Heilung Zeit gegeben werden sollte.

Von unseren 22 pränatal auffälligen Kindern zeigten nur drei Kinder einen VUR bei unauffälligen szinti- und sonographischen Befunden ohne Durchbruchsinfektionen. Bei den anderen Kindern, die in 15 von 22 betroffenen URE (68%) einen hochgradigen VUR zeigten, komplizierten v.a. die rezidivierenden Durchbruchsinfektionen (68% der Kinder) den Verlauf. Hinzu kam eine reduzierte Nierenfunktion in 48% (elf von 23) der betroffenen Nieren.

Treten diese Komplikationen auf, halten wir, ungeachtet der anspruchsvollen Operationsbedingungen, eine Korrekturoperation auch bereits im ersten Lebensjahr für indiziert. Das vorliegende MCU von zehn der 15 im ersten Lebensjahr operierten Kindern zeigte den VUR in sieben von zehn URE geheilt, in zwei URE verbessert (nach einer Reoperation aufgrund einer postoperativen Uretermündungsstenose) und in einer URE gleichbleibend. Dieser Erfolg festigt unsere Ansicht.

Unsere 13 *im ersten Lebensjahr diagnostizierten Kinder* wurden zwischen einem und 32 Monaten nach Diagnosestellung korrigierend operiert, wobei ein primärer VUR im Median früher operiert wurde als ein sekundärer VUR (ein Monat gegenüber 18 Monaten).

Bailey 1992 operierte 20 Kinder, die durchschnittlich zwischen der dritten und 48. Lebenswoche aufgefallen waren. Dabei lag der Operationszeitpunkt zwischen der neunten Lebenswoche und dem achten Lebensjahr. Weitere vergleichbare Studien, die nur im ersten Lebensjahr diagnostizierte Kinder auswerten, sind uns nicht bekannt. Die bereits oben genannten Autoren (Upadhyay 1999, Liu 1998, Greenfield 1993) operierten neben pränatal auffälligen Kindern überwiegend auch postnatal auffällige Kinder und sprachen sich für einen relativ frühen Operationszeitpunkt im ersten Lebensjahr aus. Thomas 1989 und Sillén 1999 dagegen empfehlen aus oben genannten Gründen, erst nach dem ersten Lebensjahr zu operieren.

Andere Autoren, wie z.B. McLorie 1990 und Greenfield 1997b, untersuchten in ihren Studien Kinder, deren VUR vor dem ersten, aber auch nach dem ersten Lebensjahr diagnostiziert wurde. Ein Vergleich mit unserer Patientengruppe ist damit nicht sinnvoll.

Unsere Kinder wurden früh operiert, wenn ein hochgradiger VUR, rezidivierende Harnwegsinfektionen oder eine beeinträchtigte Nierenfunktion vorlag.

Vier der sechs Kinder mit einem primären VUR wurden z.B. bereits einen Monat nach Diagnosestellung operiert im Alter von fünf bzw. sieben Monaten: alle Kinder zeigten einen VUR Grad IV, in einem Fall lagen eine reduzierte Nierenfunktion und entzündliche Veränderungen vor, in zwei Fällen eine persistierende Hydronephrose der betroffenen Niere. Ein weiteres Kind wurde nach fünf Monaten im neunten Lebensmonat operiert, nachdem sich der VUR von Grad III auf IV verschlechtert hatte und rezidivierende Infektionen aufgetreten waren. Das letzte Kind wurde nach einem Jahr im zweiten Lebensjahr operiert, weil der VUR Grad I sich auf III verschlechtert hatte.

Wie auch bei den pränatal diagnostizierten Kindern führte der korrigierende Eingriff im ersten Lebensjahr bei den fünf genannten Kindern zu so guten Ergebnissen (in vier von fünf URE mit Grad IV Ausheilung des VUR, in einer URE noch Grad I), daß wir eine frühzeitige Operation empfehlen können.

Die Kinder mit einem sekundären VUR wurden generell später operiert, drei der sieben Kinder aber auch schon im ersten Jahr nach Diagnosestellung (im Alter von 14 bis 16 Monaten): bei allen Kindern war es zu Durchbruchsinfektionen gekommen, bei zwei Kindern lag eine ipsilaterale Doppelanlage vor (in einem Fall celenträgend), in einem Fall persistierte eine Hydronephrose trotz Entlastung. Insgesamt ist der Operationszeitpunkt eines sekundären VUR sicher auch immer individuell abhängig von der Grunderkrankung und deren Behandlung, wie z.B. Gabe von Anticholinergica, einer Klappenresektion usw.

Die 26 *Kinder der dritten Diagnosegruppe* (VUR-Diagnosestellung nach dem ersten Lebensjahr) wurden zwischen einer Woche und sechs Jahren nach Diagnosestellung operiert, der primäre VUR auch in dieser Gruppe im Median früher als der sekundäre VUR (sechs Monate gegenüber 16 Monaten).

Vergleichbare Studien nur mit Kindern, die nach dem ersten Lebensjahr diagnostiziert wurden, sind uns nicht bekannt. In vielen Studien werden diese Kinder zusammen mit Kindern beschrieben, die innerhalb des ersten Lebensjahres diagnostiziert wurden.

Bei unseren 26 Kindern wurde, wie in den anderen Diagnosegruppen, der präoperative Verlauf kompliziert durch Durchbruchsinfektionen (38% der Kinder), eine anteilig reduzierte Nierenfunktion in 38% und eine Refluxnephropathie in 24% der Nieren. Insgesamt ergab sich in 52% der URE (15 von 29) präoperativ ein hochgradiger VUR (zusätzlich in 41% ein

mittelgradiger VUR). Im Vergleich zu den anderen Diagnosegruppen unterscheidet sich der präoperative Verlauf nicht.

Die Korrekturoperation wurde v.a. bei Kombinationen der oben genannten Komplikationen vorgenommen, so daß z.B. neun Kinder bereits vier Monate nach Diagnosestellung operiert wurden.

Letztendlich zeigt sich in allen drei Diagnosegruppen, daß die Operationsindikation individuell und in Abhängigkeit von verschiedenen Komplikationen gestellt wird. Die Indikation ergibt sich im Verlauf und kann retrospektiv nicht aus den Ausgangsbefunden vorhergesagt werden.

In der Literatur findet man folgende Empfehlungen: wird der VUR zunächst konservativ therapiert, empfiehlt Greenfield 1996 spätestens nach vier bis fünf Jahren einen korrigierenden Eingriff, wie auch McLorie 1990. Belman 1995 und Scott 1993 sprechen sich dagegen für eine Operation bereits nach zwei bis drei Jahren aus, wie auch Barrieras 2000 bei einem höhergradigen VUR.

Eine Korrekturoperation erfolgte bei Kindern *mit* einer Blasenentleerungsstörung signifikant später, nämlich zwischen sechs und 71 Monaten nach Diagnosestellung (Median 18 Monate), als bei Kindern *ohne* diese Grunderkrankung (zwischen einer Woche und 50 Monaten danach, Median 5,5 Monate). Da man bei Kindern mit einer Blasenentleerungsstörung zunächst Anticholinergica einsetzt, werden diese Kinder erst nach einer entsprechend längeren Beobachtungszeit operiert.

Allgemein erhielten Kinder mit einem *sekundären* VUR signifikant später eine Korrekturoperation, nämlich zwischen zwei und 71 Monaten nach Diagnosestellung (Median 15 Monate), als Kinder mit einem *primären* VUR (zwischen einer Woche und 33 Monaten nach Diagnosestellung, Median 4,5 Monate). In diesem Fall ist zu bedenken, daß bei Kindern mit einem sekundären VUR zunächst die Grunderkrankung behandelt bzw. operiert wird und sich deshalb die eigentliche Korrekturoperation verzögert.

4.8.2.1 Entlastungsoperationen

Bei elf Kindern (15 URE) war im Verlauf der Therapie eine Entlastung des Nierenbeckens indiziert. Bei sieben Kindern handelte es sich um den initialen Eingriff vor weiteren Operationen: bei zwei Patienten lag eine Uretermündungsstenose vor, in jeweils einem Fall eine

Ureterocele bzw. eine Ureterabgangsstenose; die übrigen drei Kinder ließen keine anatomische Ursache für die Nierenbeckendilatation erkennen. Bei zwei Kindern fand dieser Eingriff nach einer Urethralklappenresektion statt, da immer noch Hydronephrosen, eventuell aufgrund von Restklappen, nachgewiesen wurden. Die Nieren der übrigen zwei Kinder wurden erst postoperativ wegen einer Uretermündungsstenose entlastet.

Am häufigsten wurden kutane Ureterostomien und perkutane Nephrostomien verwendet, gefolgt von Cystofixen, Soberplastiken und perkutanen Pyelostomien.

Zusammengefaßt führte die Entlastung der 15 Nieren in sieben Nieren zu einer Regredienz der Nierenbeckendilatation, allerdings erst nach einer Zeit von drei Wochen bis hin zu fünf Monaten. Die Dilatation in vier weiteren Nieren war nach einer vorübergehenden Verbesserung wieder progredient, in zwei Nieren trat keine Verbesserung ein, und von den letzten zwei Patienten lag vor der nachfolgenden Operation kein kontrollierender Ultraschall vor.

Ziel der Entlastung von stark dilatierten und gekinkten Ureteren im Rahmen der Therapie des VUR sind bessere Operationsbedingungen für die Reimplantation der Ureteren bzw. die Antirefluxplastik. Außerdem wird dadurch eine zuverlässigere Nierenfunktionsbestimmung möglich (Überreiter 1990). So berichtet Gordon 1990 in seiner Studie von zwei (von acht) Kindern, die eine kutane Cystostomie bis zum zweiten Lebensjahr erhielten und bei denen daher eine Reimplantation nicht mehr erforderlich war. Auch Ring 1993 führte bei sieben von neun Patienten vor der Korrekturoperation eine kutane Ureterostomie bzw. Cystostomie durch (für eine Dauer von sieben bis hin zu 23 Monaten), um postoperativen Komplikationen wie einer Obstruktion oder Destruktion von Nierengewebe vorzubeugen. Allerdings wird nur von einer einzigen erfolgreichen Entlastung und insbesondere bei stark dilatierten und gekinkten Ureteren von insuffizienten Entlastungen berichtet. Arnold 1997 und Tietjen 1997 beschreiben Entlastungen im Rahmen von Ureterocelen bzw. Urethralklappen, die bei Arnold 1997 in drei von vier Fällen zur Entstauung führten. In der Studie von Tietjen 1997 wurden über viele Monate noch erhöhte Kreatininwerte gemessen, histologisch wurden in 85% der Nieren Dysplasien diagnostiziert und 42% der Kinder entwickelten eine Niereninsuffizienz, so daß der entlastende Eingriff in Frage gestellt wird.

Auch wir stehen Entlastungen letztendlich skeptisch gegenüber. Nachteilig ist außerdem auch die mögliche Infektionsgefahr und z.B. bei einer perkutanen Nephrostomie die schwere Handhabung für die Eltern (Arnold 1997).

4.8.2.2 Operationen der Grunderkrankungen

Wie bereits in der Einleitung erläutert wurde, wird ein VUR oftmals durch eine Grunderkrankung ausgelöst, die vor einem korrigierenden Eingriff oder auch während einer konservativen Therapie behoben werden muß. So führen z.B. Urethralklappen oder eine Meatusstenose zu einem erhöhten Miktionsdruck. Dadurch wird eine spontane Heilung unmöglich.

Insgesamt wurden 18 Kinder dieser Studie an ihren Grunderkrankungen operiert: bei sieben Jungen wurden die Urethralklappen entfernt und bei elf Mädchen eine Meatusstenose bougiert. Außerdem wurden bei einer Patientin mit einem Sinus urogenitalis mehrmals Eingriffe zur Vagina- und Urethra Konstruktion notwendig.

Zusammengefaßt wurde nach der Operation der Grunderkrankung nur bei einem Jungen mit einer Klappenresektion eine Ausheilung des VUR beobachtet. Allerdings fehlte bei elf Kindern postoperativ bzw. vor dem korrigierenden Eingriff ein kontrollierendes MCU, wobei wiederum bei sechs Kindern aufgrund der nachfolgenden Korrekturoperation zumindest nicht von einer Ausheilung ausgegangen werden kann.

Andere Studien beschreiben in 29 - 43% eine Ausheilung des VUR nach einer Klappenresektion (Pompino 1990, Churchill 1983, Johnston 1979), so daß eine Antirefluxplastik nicht mehr notwendig wird. Auch nach einer Meatusbougieung wird ein Sistieren des VUR in 39 - 44% der Fälle angegeben (Hradec 1973, Brannan 1969). Ein Vergleich mit unseren Ergebnissen ist aufgrund der unvollständigen Datenlage sicher nicht aussagekräftig.

4.8.2.3 Korrekturoperationen

Insgesamt wurden 62 Kinder an 80 URE durch eine UCN oder antirefluxive Ostienunterspritzung korrigierend operiert. Dabei erhielten 50 Patienten (66 URE) ausschließlich eine UCN, acht Patienten (acht URE) ausschließlich eine Ostienunterspritzung, und bei vier Patienten (sechs URE) wurden beide Methoden angewandt.

Ureterozystoneostomie

Initial wurden 51 Kinder an 58 URE durch eine UCN korrigierend operiert und nachfolgend an sechs URE der kontralateralen Seite. Außerdem wurde bei einem Patienten nach einer Eigenblutunterspritzung die kontralaterale Seite durch eine UCN operiert, zusätzlich wurde die UCN als Reoperation nach der Eigenblutunterspritzung an sechs URE vorgenommen. Bei sieben

Kindern war die UCN mit einer Operation der Grunderkrankung oder assoziierten Erkrankung kombiniert (siehe Unterkapitel 4.8.2.6 „Kombinationsoperationen“).

Am häufigsten wurde dabei eine UCN nach Politano-Leadbetter vorgenommen (41 URE), gefolgt von der UCN nach Cohen (19 URE). Fünf URE erhielten einen Doppel-Politano, und bei weiteren vier URE mit einer ARP nach Politano-Leadbetter war gleichzeitig ein Psoashitch indiziert. Die letzten zwei Kinder bekamen an zwei URE eine UCN nach Gregoir.

Auch Upadhyay 1999, Hjalmas 1992 und Jansen 1990 zogen die UCN nach Politano-Leadbetter vor, Techniken nach Cohen und Gregoir wurden seltener angewandt.

Antirefluxive Ostienunterspritzung

Eine eingeschränkte Alternative zur Antirefluxplastik ist die endoskopische Unterspritzung des refluxiven Ureters, die bei insgesamt zwölf Kindern (16 URE) vorgenommen wurde: in zwölf URE wurde Eigenblut und in vier URE Kollagen verwendet (in jeweils einem Fall als Reoperation nach einer UCN). Zusätzlich wurde Eigenblut als Reoperation nach zwei Eigenblut- und einer Kollagenunterspritzung injiziert.

Bedingt durch die Zusammensetzung unseres Patientenkollektivs mit Patienten, die vor 1989 in der Charité behandelt wurden, wurde Eigenblut häufig als Ersatzstoff verwandt, allerdings ohne guten Erfolg: in neun auswertbaren URE war der VUR nur in einer URE geheilt, in drei URE verbessert, während er in vier URE gleichbleibend persistierte. Bei einem Patienten lag zwar kein MCU vor, doch aus der folgenden ARP wurde geschlossen, daß der VUR zumindest nicht ausgeheilt war. Von Kohri 1988 wurde diese Methode mit besserem Erfolg angewandt (62% Heilung der URE), wobei allerdings auch nur zehn Patienten mit einem VUR Grad I - III behandelt wurden.

Nach der Kollagenunterspritzung persistierte der VUR in zwei URE niedriggradiger und in einer URE gleichbleibend. Von der vierten URE fehlte ein postoperatives MCU, wobei nachfolgend Eigenblut injiziert wurde.

Kollagen wurde 1987 für die Ostienunterspritzung eingeführt (Peters 1987) und bietet nach der ersten Injektion eine Erfolgsrate von 55 - 63% einen bis sechs Monate postoperativ (Lipsky 2000, Gordjani 1996, Frey 1995/1991, Leonard 1991), welche nach zwei bis drei Injektionen auf bis zu 78% (Frey 1991) gesteigert werden kann. Aufgrund der minimalen lokalen Entzündungsreaktion und fehlenden Migration wird Kollagen von den genannten Autoren als

Material empfohlen, wobei die Erfolgsrate bzw. Langzeitwirkung nach einer Injektion wegen Resorptionsvorgängen eingeschränkt ist. Hinzu kommen in manchen Studien beobachtete allergische Reaktionen (Leonard 1998/1991) bzw. Antikörperentwicklung (Inoue 2001), so daß eine Hauttestung vor dem Eingriff empfohlen wird. Haverkamp 2001, der 24 Monate nach der ersten Injektion ein Refluxrezidiv bei 83% der Ureteren fand, hält Kollagen als Material für ungeeignet.

Ein Vergleich mit unseren Ergebnissen ist aufgrund der geringen Anzahl der unterspritzten Ureteren nicht aussagekräftig.

Neben dem Blut und Kollagen gibt es noch verschiedene andere Materialien, die unterspritzt werden: als biologische Substanzen z.B. Fett, autologe Chondrozyten oder Muskelzellen, nichtbiologisch sind Materialien wie z.B. Teflon und Silikon (Macroplastique). Eine biokompatible Kombination ist Dextran und Hyaluronsäure (Deflux). Letztendlich wird angestrebt, ein Material zu finden, das gut injiziert werden kann, eine adäquate Konsistenz hat, weder eine Allergie noch Entzündung hervorruft, nicht migriert und nicht schrumpft (Ortenberg 1998).

Teflon wird seit 1984 verwandt (O'Donnell 1984) bzw. wurde bereits 1981 von Matouschek bei einer 70jährigen Patientin eingesetzt und zeigte in einer Multicenterstudie mit 12 251 refluxiven Ureteren Grad I - V nach der ersten Injektion eine Erfolgsrate von 75,3%, die nach drei bis vier Injektionen auf 89,4% gesteigert werden konnte (Puri 1998). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Bhatti 1993 (74 bis 92% nach dem ersten bis vierten Eingriff) und Kumar 1998 (68 bis 95% nach dem ersten bis dritten Eingriff), die Grad I - V unterspritzten. Allerdings wird der Einsatz des Teflons insbesondere bei Kindern kritisch gesehen, da es in einer Studie mit Hunden und Affen zur Partikelmigration in entlegene Organe kam (Aaronson 1993, Malizia 1984) und sich Fremdkörpergranulome bildeten (Aragona 1997, Malizia 1984). Eine lokale Reaktion mit Nachweis von Makrophagen ist noch länger nach der Unterspritzung nachweisbar (Bertschy 2001). Trotzdem wird der Einsatz von Teflon weiterhin empfohlen, wie z.B. von Chertin 2002, der 393 Ureteren mit einer Erfolgsrate von 76,8% (nach einer Injektion) unterspritzte.

Silikon wurde 1994 bei Hunden als Alternative zu Teflon bezüglich der Migration untersucht (Smith 1994). In einem Fall zeigten sich Partikel in den periureteralen Lymphknoten, in einem anderen Fall sogar in der Milzkapsel, was auf eine inkorrekte Injektion zurückgeführt wurde. Von Stenberg 1995 wird auch auf eine fragliche Malignität und, wie beim Teflon, lebenslange Persistenz im Körper hingewiesen. In einer Studie mit 454 Ureteren (Grad I - IV) ergab sich in 83,6% nach einer Injektion und 93,3% nach zwei Injektionen eine Ausheilung des VUR

(Kontrolle schon nach sechs Wochen, nach einem Jahr Refluxrezidiv in 9,1% der Ureteren), so daß Macroplastique laut Dodat 1998 aufgrund der besseren Konsistenz, geringeren Schrumpfungstendenz und Entzündungsreaktion Vorteile gegenüber Teflon zu haben scheint. Auch Herz 2001 berichtet in diesem Zusammenhang von einer relativ hohen Erfolgsrate mit 81% der Ureteren nach der ersten Injektion.

Die Anwendung von Deflux wurde das erste Mal 1995 von Stenberg beschrieben: 101 Ureteren mit einem VUR Grad III und IV wurden unterspritzt und es wurde im MCU nach drei Monaten eine Heilung in 68% der URE registriert (72% bei Grad III, 62% bei Grad IV). 18 URE konnten nach einem Jahr kontrolliert werden und zeigten ein Rezidiv in drei URE. Läckgren 2001 behandelte 221 Patienten mit Grad II - V, nach der ersten Injektion waren 67% frei von VUR, nach einer zweiten und dritten Unterspritzung 86% bzw. 88%. Im letzten MCU waren 68% der URE refluxfrei. Auch Capozza 2002 kommt ein Jahr nach der ersten Injektion zu einem ähnlichen Ergebnis mit 69%. Da das Material in vorklinischen Studien an Schweinen und Ratten nur eine geringe Schrumpfungstendenz zeigte, aufgrund der Partikelgröße nicht migriert und allergische und immunologische Reaktionen aufgrund der Materialzusammensetzung nicht auftreten, wird Deflux von den Autoren als Alternative empfohlen.

Zusammengefaßt bietet die endoskopische Ostienunterspritzung nach einer einmaligen Injektion geringere Heilungsraten gegenüber der UCN mit Erfolgsraten von 90 - 100% (Sheu 1998, Burbige 1996, Olbing 1992, Jansen 1990). Insbesondere ist der Erfolg auch schlechter bei einem hochgradigen VUR (Herz 2001, Lipsky 2000) und einer neurogenen Blasenentleerungsstörung (Herz 2001, Engel 1997, Frey 1991), weshalb wir in diesen Fällen eine UCN vorziehen (s. auch Unterkapitel 4.8.2.7 „Doppelanlage“). Allerdings ist die Ostienunterspritzung als minimal invasiver Eingriff mit einer kurzen Liegedauer und wenig Komplikationen verbunden (Puri 1998), wobei aber die stationäre Liegedauer nach einer UCN auch nur einige Stunden betragen kann (Marotte 2001).

4.8.2.4 Nephrektomie

Bei neun Kindern wurde eine Niere entfernt, wobei zwei pränatal auffällige Kinder im Verlauf eine beidseitige Nephrektomie mit nachfolgender Nierentransplantation erhielten.

Acht Patienten waren bereits pränatal auffällig gewesen, ein Patient erst nach dem ersten Lebensjahr. Die Nephrektomie der pränatal auffälligen Patienten erfolgte zwischen dem ersten Lebensmonat und dem neunten Lebensjahr, bei dem neunten Kind im fünften Lebensjahr.

Eine Nephrektomie wurde in unserer Studie vorgenommen, wenn die Niere sich primär funktionslos darstellte bzw. Nieren mit stark reduzierter Funktion sich im Verlauf noch verschlechterten (<15% Funktionsanteil).

Sechs der elf Nieren waren bereits in der ersten Szintigraphie funktionslos, fünf Nieren zeigten nur noch eine geringe Funktion bei Entfernung (<15%). Sonographisch ergaben sich in einem Fall zystische Veränderungen und in zehn Nieren Hydronephrosen (bei drei Schrumpfnieren). Vier Kinder hatten vor der ersten Szintigraphie einen fieberhaften Harnwegsinfekt durchgemacht. Histologisch zeigte sich eine zystische Nierendysplasie, in drei Nieren partiell dysplastische Anteile kombiniert mit pyelonephritischen Veränderungen, in sieben Nieren entzündliche Veränderung mit Fibrosen. Fünf Kinder hatten Grunderkrankungen (in vier Fällen Urethralklappen, in einem Fall eine neurogene Blasenentleerungsstörung), drei Kinder assoziierte Erkrankungen (multizystische Nierendysplasie, Ureterabgangsstenose, Ureterocele) und ein Kind keine weiteren Anomalien.

Einerseits könnte also die Kombination aus Hydronephrose und Harnwegsinfekt ursächlich für den Funktionsverlust im Rahmen einer Refluxnephropathie gewesen sein, was ursprünglich Ransley 1978 („Big Bang-Theorie“) beobachtete. Andererseits scheint bei fehlenden Infektionen die Druckeinwirkung der Hydronephrose den Ausschlag gegeben zu haben, was Hodson 1960 als „Wasserhammereffekt“ bezeichnete. In den meisten Studien, wie auch bei uns, werden beide Beobachtungen gemacht (Sweeney 2001, Greenfield 1997a, Scott 1993, Crabbe 1992).

Gerade komplex gestörte Systeme wie ein sekundärer VUR (z.B. durch Urethralklappen), v.a. in Kombination mit einer primären Fehlanlage (Dysplasie), sind eine Gefahr für die Niere.

Dysplastische Anteile zeigten drei Nieren. Stock 1998 und Anderson 1991 entfernten jeweils drei refluxive Nieren und wiesen in allen Nieren dysplastische Anteile nach. Risdon 1993 untersuchte 36 entfernte refluxive Nieren und zeigte histologisch in 19 (53%) Dysplasien. Dabei bleibt die Frage der Autoren nach der Entstehung weiterhin offen: wird die Dysplasie durch den (fetalen) VUR ausgelöst oder handelt es sich um unabhängige Krankheitsbilder?

Liegt als assoziierte Erkrankung eine multizystisch dysplastische Niere vor, empfehlen wir vor dem Hintergrund eines VUR mit möglichen rezidivierenden Infektionen, die Niere zu entfernen, wie es auch Wacksman 1993 beschreibt. Andere Autoren belassen eine solche Niere, wenn sich keine weiteren Komplikationen (Hypertonie, maligne Veränderungen, Infektionen) ergeben (Al-Khalidi 1994, Mentser 1994, Wacksman 1993). Insgesamt wird das Prozedere in neueren Studien

wieder verstärkt diskutiert (Kaneko 2000, Pérez 1998, Webb 1997).

Postoperativ wurde bei einem Patienten ein VUR in einen Ureterstumpf nachgewiesen, und einmalig entwickelte der Patient einen fieberhaften Harnwegsinfekt.

Cain 1998 hat einen Stumpf bei 38 operierten Kindern mit einem VUR stehen lassen, von denen zwei aufgrund von Infektionen reoperiert werden mußten. Sieben weitere Kinder zeigten asymptomatische Bakteriurien. Wegen der geringen Rate an Reoperationen und der Schonung der Harnblase empfiehlt Cain 1998 diese Operationstechnik.

Wie Persad 1994 und Krarup 1978 empfehlen wir dagegen, bei einer Nephrektomie vor dem Hintergrund eines VUR keinen Ureterstumpf stehen zu lassen. Denn damit wird wiederum eine Stumpfentfernung aufgrund von möglichen Harnwegsinfekten bei einem refluxiven Ureterstumpf vermieden.

4.8.2.5 Kombinationsoperationen

Die häufigste Kombinationsoperation in dieser Studie war eine *Antirefluxplastik mit gleichzeitiger Ureterocelenresektion* (vier Patienten): in zwei Fällen (mit Doppelanlage) handelte es sich um eine ARP nach Politano-Leadbetter, in einem Fall (mit Einzelniere) nach Cohen, im vierten Fall wurde ein Doppel-Politano vorgenommen.

Oesch 1983 führte bei 14 von 26 Kindern mit einer celenträgenden Doppelanlage eine UCN en bloc durch, da die Funktion des kranialen Nierenpols erhalten war und eine nicht allzu ausgeprägte Dilatation des entsprechenden Ureters vorlag. Bei diesen Befunden spricht sie sich für diese organerhaltende Operation aus (in fünf Fällen entstand ein VUR). Auch Sacher 1988 operierte vier von 18 Kindern auf diese Weise (eine Reoperation wurde notwendig), weist aber darauf hin, daß wegen des oftmals dysplastischen Oberpols meistens eine HNE indiziert ist. Arnold 1997 berichtet von sechs Kindern, zieht allerdings vor diesem Eingriff eine primäre Entstauung der oberen Anlage, z.B. durch eine Celenschlitzung, vor. Voraussetzung ist auch hier eine funktionstüchtige ureterocelenträgende Anlage.

Bei zwei unserer Patienten war der VUR postoperativ ausgeheilt, in dem einen Fall lag aber noch eine Hydronephrose mit reduzierter anteiliger Nierenfunktion vor. Bei einem weiteren Patienten persistierte der VUR niedriggradiger, und im Ultraschall ergab sich eine Nierenbeckendilatation. Vom vierten Patienten fehlte das postoperative MCU, die Nierenfunktion war reduziert, und es folgten noch mehrere Eingriffe (Entlastungen, Reoperation und Dilatation einer Ureterstenose).

Eine *Heminephrektomie mit einer ARP* wurde bei zwei Patienten vorgenommen: die HNE erfolgte wegen eines funktionslosen kranialen Anteils einer Doppelanlage, der bei einem

Patienten auch zystisch verändert war. In beiden Fällen handelte es sich um eine ARP nach Politano-Leadbetter.

Die Kombination von HNE und Neoimplantation des verbleibenden Ureters wird von verschiedenen Autoren favorisiert, weil die Maturationstendenz bei einer Doppelanlage gering erscheint (Husman 1995, Gotoh 1988). Barrett 1975 dagegen sieht die Indikation zur Neoimplantation erst bei einem länger persistierenden VUR, Oesch 1983 befürwortet die Neoimplantation nach der HNE, um Komplikationen vorzubeugen.

Bei einem unserer beiden Patienten war der VUR postoperativ ausgeheilt, bei dem anderen Patienten waren bis zur Ausheilung noch drei Reoperationen notwendig. Bei beiden Patienten stellte sich die anteilige Nierenfunktion reduziert dar (32 bzw. 22%).

Bei einem Patienten erfolgte eine *Heminephrektomie mit Celenresektion*.

Die gleichzeitige Ureterocelenresektion wird bei dieser Befundkonstellation auch von Calisti 1999 vorgezogen. Scherz 1989 empfiehlt, in der gleichen Sitzung auch den verbleibenden refluxiven Ureter zu reimplantieren, da die spontane Heilungsrate bei einer Doppelanlage gering erscheint. Laut Sacher 1988 ist dies aber eine sehr schwierige Operation. Oesch 1983 reseziert die Cele erst in einem zweiten Eingriff sechs Monate nach der HNE (die Cele verbleibt an einem Ureterstumpf), meist in Kombination mit einer ARP des verbleibenden Ureters.

Bei unserem Patienten ließ sich postoperativ kein VUR mehr nachweisen. Dabei war die anteilige Nierenfunktion der operierten Seite zunächst normal und sechs Jahre später leicht reduziert (36%). In dieser Zeit wurden rezidivierende Durchbruchsinfektionen beobachtet.

Bei einem weiteren Patienten wurde die *Nephrektomie mit einer Celenresektion* kombiniert (trotz mehrfacher Entlastungen bei einer massiven Hydronephrose war die Niere funktionslos geblieben).

Die Kombination aus Antirefluxplastik und Klappenlaserung, wie sie bei einem Patienten vorgenommen wurde, kann retrospektiv weder nachvollzogen noch empfohlen werden.

4.8.2.6 Doppelanlage

23 Patienten dieser Studie (26%) zeigten auf der Seite des VUR eine Doppelanlage, die bei drei Kindern beidseitig vorlag. Sieben Ureteren mündeten dabei in eine Ureterocele.

Grundsätzlich gilt für einen VUR im Zusammenhang mit einer Doppelanlage die gleiche therapeutische Herangehensweise wie für einen VUR bei einer Normalniere: unter konservativer

Therapie besteht die Möglichkeit der Maturation, wobei diese mit 10 – 58% seltener einzutreten scheint (Arnold 1997, Husman 1991, Lee 1991) und im Durchschnitt sechs Monate länger dauert (Ben-Ami 1989b) als bei Kindern mit Normalnieren. Die Heilungsdauer (Wennerström 1998) und -rate für die einzelnen Schweregrade (Lee 1991) unterscheidet sich nicht signifikant von Normalnieren. Sen 1998 empfiehlt nur den VUR Grad I - III konservativ zu behandeln, auch Peppas 1991 operiert erst ab Grad IV, Husman 1991 und Mildenberger 1982 halten den VUR bereits ab Grad III für operationsbedürftig.

In unserer Studie wurden sechs Kinder mit einer Doppelanlage (in einem Fall beidseitig, in einem Fall celentragend) konservativ behandelt. Der VUR war Grad III - V, die anteilige Nierenfunktion minimal 25%, vier Kinder hatten außerdem eine neurogene Blasenentleerungsstörung, in einem Fall Urethralklappen.

Nur bei einem Kind war der sekundäre VUR Grad III nach 23 Monaten ausgeheilt. Drei VUR verbesserten sich zwischen 20 und 33 Monaten (einmal von V auf III, zweimal von IV auf III), ein sekundärer VUR verschlechterte sich von II auf III. Zwei VUR persistierten über zwölf bzw. 33 Monate bei III (jeweils ein primärer und sekundärer VUR), was auch Fehrenbaker 1972 bei 20 Kindern über ein bis fünf Jahre beobachtete, so daß er einen Unterpolreflux generell als Indikation zur chirurgischen Therapie betrachtet.

Soweit ein Vergleich mit unserem kleinen Patientenkollektiv möglich ist, reiht sich unsere Heilungsrate (16,7% der Kinder bzw. 14,3% der URE) in die oben genannte Heilungsrate ein, allerdings im unteren Bereich. Aufgrund der geringen Patientenzahl ist es aber schwierig, weitere Schlüsse zu ziehen.

Fieberhafte Durchbruchsinfektionen traten bei einem der sechs konservativ behandelten Kinder auf (zusätzlich bei drei Kindern asymptomatische Bakteriurien) sowie präoperativ bei sechs der 17 operativ behandelten Kinder (zusätzlich bei sieben Kindern asymptomatische Bakteriurien). Zusammengefaßt hatten 30% der Kinder mit einer Doppelanlage fieberhafte Durchbruchsinfektionen unter konservativer Therapie.

Von einer ähnlichen Häufigkeit berichten Arnold 1997 und Dunn 1982 mit 24% bzw. 34% der Kinder, bei Husmann 1991 handelte es sich um 17%.

Die Korrekturoperation des refluxiven Ureters wird beeinflusst durch die Komplexität der Doppelanlage. Oftmals wird die Korrekturoperation mit einer erforderlichen HNE des funktionslosen Oberpols oder einer Celenresektion am kranialen Ureter kombiniert. Oder die

Korrekturoperation erfolgt erst in einem zweiten Schritt, nachdem z.B. eine Ureterocele zur Entlastung des Oberpols geschlitzt wurde oder die bereits erwähnte HNE vorgenommen wurde (s. Unterkapitel „Kombinationsoperationen“ 4.7.2.5).

In unserer Studie kamen bei den 17 operierten Kindern zehn verschiedene Operationsverfahren bzw. -abläufe zur Anwendung: bei acht Kindern eine Korrekturoperation (in fünf Fällen als einfache ARP, in drei Fällen als Doppel-UCN), bei drei Kindern Kombinationsoperationen (HNE/Neoimplantation des Ureters; HNE/Celenresektion; Doppel-UCN/Celenresektion), bei zwei Kindern eine einfache Celenschlitzung und bei vier Kindern ein mehrzeitiges Vorgehen (Celenschlitzung mit nachfolgender ARP; Celenschlitzung mit nachfolgender ARP/Celenresektion, kutane Ureterostomie mit nachfolgender HNE/ARP, zweimaliger Ostienunterspritzung und letztendlich erneuter ARP; Cystofix mit nachfolgender beidseitiger ARP).

Da die einzelnen Operationsverfahren jeweils nur bei wenigen Kindern angewendet wurden, ist die Auswertung und der Vergleich mit der Literatur nicht aussagekräftig genug. Die Kombinationsoperationen wurden bereits in einem eigenen Kapitel erläutert.

Welches Operationsverfahren bei welchem Kind angezeigt ist, muß letztendlich individuell entschieden werden und insbesondere auch die Funktion der Anlagen berücksichtigt werden. Eine nicht funktionstüchtige Anlage sollte nicht neoimplantiert werden, bei Vorliegen von zwei funktionstüchtigen Anlagen sollten die Ureteren en bloc neoimplantiert werden wegen der Komplikation der Unterbrechung der Blutversorgung (Shafik 1972).

Bei zwei Patienten wurde der refluxive Ureter (Grad III) der Doppelanlage mit Eigenblut bzw. als Reoperation nach einer HNE und kombinierter UCN zunächst mit Kollagen und nachfolgend mit Eigenblut unterspritzt. Im ersten Fall persistierte der VUR niedriggradiger, im zweiten Fall heilte eine weitere Reoperation den VUR.

Die antirefluxive Ostienunterspritzung bei Doppelanlagen wird in der Literatur kontrovers diskutiert: Miyakita 1993 unterspritzte 43 refluxive Ureteren Grad III - V mit Teflon und spricht sich bei einer Ausheilungsrate von 70% nach einer Injektion für den Eingriff aus. Dewan 1991 berichtet nach der ersten Injektion (Teflon) von 41% erfolgreich geheilten VUR. Nach weiteren Injektionen erhöhte sich die Rate auf 67%, so daß er die Methode empfiehlt. Auch Geiss 1990 ist bei nur 30% Rezidivrefluxen für die Unterspritzung.

Reunanen 1997 dagegen, der den Verlauf nach einer Injektion (Kollagen) beschreibt, hält bei einer Erfolgsrate von 46% nach einem Monat und 25% nach sechs Monaten den Eingriff für ungeeignet. Auch Steinbrecher 1995 hält 57% ausgeheilte VUR drei Monate nach einer Tefloninjektion (mit Steigerung auf 68% nach einer zweiten Injektion) nicht für ausreichend.

Dodat 1990, Viville 1990 und Blyth 1993 favorisieren die Tefloninjektion insbesondere als Alternative zur operativen Korrektur beim neu aufgetretenen Reflux nach Ureterocelenschlitzung.

Leider lassen unsere geringen Patientenzahlen keinen Vergleich mit der Literatur zu. Wie im Kapitel 4.8.2.4. „Korrekturoperationen“ aber bereits erläutert, hat die endoskopische Ostienunterspritzung auch bei Doppelanlagen Vorteile aufgrund des geringen Aufwands, der einfachen Technik, der ambulanten Durchführung usw., wobei die Heilungsraten niedriger sind als bei Normalnieren.

Bei vier Patienten wurde die assoziierte Ureterocele geschlitzt. Die erwartete Entstauung trat in zwei Fällen ein, die anteilige Nierenfunktion blieb in zwei Fällen gut, in einem Fall war die postoperative Funktion ohne präoperativen Vergleich gut, im letzten Fall fehlte der postoperative Befund. Die in 50 - 100% beobachtete Refluxentstehung (Arnold 1997, Coplen 1995, Blyth 1993, Überreiter 1990) trat hier nicht ein, wobei ein anderer Patient deswegen in die Studie aufgenommen wurde.

Allgemein ist die Celenschlitzung ein umstrittener Eingriff und wird wegen der Refluxentstehung von manchen Autoren abgelehnt (Überreiter 1995, Scherz 1989) oder nur als Übergangsbehandlung betrachtet (Rickwood 1992, Kroovand 1979, Brock 1978). Andere wiederum (Monfort 1992, Decter 1989, Caione 1989, Tank 1986) sehen darin zumindest bei Neugeborenen eine Entlastungsmethode, die bessere Voraussetzungen für spätere Eingriffe schafft. Auch Chertin 2001 zieht eine primäre Celenpunktion vor.

4.8.2.7 Ergebnisse der operativen Therapie

Insgesamt wurden 62 Kinder an 80 URE durch eine UCN oder antirefluxive Ostienunterspritzung korrigierend operiert: 50 Patienten (66 URE) ausschließlich durch eine UCN, acht Patienten/URE ausschließlich durch eine Ostienunterspritzung und vier Patienten (sechs URE) mittels beider Methoden.

Von 38 Kindern mit ausschließlich einer UCN lag ein postoperatives MCU vor, das eine Erfolgsquote von 80,4% (37 von 46 URE) ergab, während in neun URE ein persistierender,

niedriggradiger VUR nachgewiesen wurde.

In der Literatur werden Heilungsraten von 90 - 100% beschrieben (Barrieras 2000, Willemsen 2000, Upadhyay 1999, Sheu 1998, Minevich 1998, Burbige 1996, Hjalmas 1992, Jansen 1990). In den Studien von Barrieras 2000 und Minevich 1998 wurden dabei nur in 28 bzw. 18% Grad IV und V operiert, während bei unseren 46 URE in 72% ein höhergradiger VUR vorgelegen hatte. Hjalmas 1992 wertete nur Grad III und IV aus. Allerdings berichtet Liu 1998, der zu einem ähnlichen Prozentsatz, wie wir, Grad IV und V operierte, trotzdem von 93% Heilungen (aber nur in einem kleinen Kollektiv von 15 Patienten). Upadhyay 1999, der auch zu einem ähnlichen Prozentsatz, und Jansen 1990, der nur Grad IV und V operierte, gaben mit 90,5 bzw. 90% die niedrigsten Erfolgsraten an (bei Jansen 1990 nach sechs Reoperationen gesteigert auf 96%). Willemsen 2000 wiederum berichtet von 91% Erfolg, wobei nur in 44% Grad IV und V operiert wurde.

Eine mögliche Ursache für den besseren Erfolg könnte auch sein, daß in den Studien von Barrieras 2000, Upadhyay 1999, Sheu 1998 und Hjalmas 1992 nur Kinder mit einem primären VUR operiert wurden, bei Willemsen 2000, Minevich 1998 und Burbige 1996 überwiegend Kinder mit einem primären VUR (bei Jansen 1990 wird darauf nicht konkret eingegangen), während in unserer Studie in 50% der 46 ausgewerteten URE ein sekundärer VUR vorlag. Allerdings ist die Heilungsrate unserer Kinder mit einem primären VUR mit 82,6% (19/23 URE) auch relativ niedrig. Ein statistisch signifikanter Unterschied zur Heilungsrate der Kinder mit einem sekundären VUR (78,3%) besteht nicht.

Eine andere Erklärung wäre, daß in unserer Studie bei neun Kindern (zehn URE) der refluxive Ureter einer Doppelanlage operiert wurde und im Vergleich, bis auf die Studie von Minevich 1998, in den anderen Studien keine Doppelanlagen operiert wurden. Allerdings beschreibt Minevich trotzdem eine Erfolgsrate von 98,6%. Bei unseren Kindern mit einem primären VUR ohne Doppelanlage liegt der postoperative Erfolg bei 89,5% (17/19 URE) und kommt damit den Ergebnissen von Willemsen 2000, Upadhyay 1999 und Jansen 1990 näher.

Im statistischen Vergleich der drei Diagnosegruppen zeigten die im ersten Lebensjahr diagnostizierten Kinder prozentual die höchste Erfolgsquote (88% gegenüber 81% der nach dem ersten Lebensjahr diagnostizierten Kinder bzw. 71% der pränatal auffälligen Kinder), wobei dies kein statistisch signifikanter Unterschied ist. Somit beeinflußt insbesondere die niedrige Erfolgsrate der pränatal diagnostizierten Kinder die niedrige Gesamterfolgsrate.

Unsere Erfolgsrate läßt sich letztendlich nicht schlüssig erklären. Vielleicht muß aber bedacht werden, daß unsere Studie einen großen Erfassungszeitraum hat, in dem sich im Verlauf

Operationstechniken verbessert haben bzw. veraltete Operationstechniken eventuell auch zu einem schlechteren Ergebnis geführt haben.

Der Erfolg der antirefluxiven Ostienunterspritzung wurde bereits in Kapitel 4.7.2.4 „Korrekturoperationen“ erläutert.

Bei neun Kindern wurde die betroffene Niere entfernt, wobei zwei pränatal auffällige Kinder im Verlauf eine beidseitige Nephrektomie mit nachfolgender Nierentransplantation erhielten (s. Kasuistik im Anhang und Seite 44). Ein VUR in einen Ureterstumpf wurde in einem Fall nachgewiesen (s. Unterkapitel 4.8.2.4 „Nephrektomie“).

Postoperativ wurden die Kinder zwischen einer Woche und sieben Jahren beobachtet (Median 8,5 Monate). In dieser Zeit entwickelten 35 von 66 antibiotisch abgeschirmten Kindern (53%) Durchbruchinfektionen (darunter auch die Kinder, bei denen eine Nephrektomie, nur eine Celenschlitzung oder eine HNE mit Celenresektion vorgenommen wurde). Bezogen nur auf die Kinder mit einer Korrekturoperation entwickelten 29 von 58 behandelten Kindern (50%) Infektionen. Dabei handelte es sich bei 19 Kindern um asymptomatische Bakteriurien, in sechs Fällen um Harnwegsinfekte, und bei vier Kindern traten beide Infektionsarten auf. Im Vergleich mit anderen Studien, die in 26 - 39% der Fälle Infektionen registrierten (Greenfield 1997a, Jodal 1992, Wallace 1978) ist das eine relativ hohe Rate, ähnelt aber der Beobachtung von Choi 1999, der bei 47,3% der Patienten postoperativ Infektionen beschreibt.

Ausschlaggebend bei uns könnte ein persistierender VUR bei sechs der 28 Kinder sein, bei acht Kindern ist diese Ursache aufgrund eines fehlenden postoperativen MCU fraglich (bei den anderen 15 Kindern war der VUR allerdings ausgeheilt). Im Gegensatz zu der Vermutung hatte bei Barrieras 2000 kein Kind mit einem persistierenden VUR postoperative Infektionen. Eine postoperative Obstruktion als Grund ergab sich zusätzlich bei einem Kind mit einem persistierenden VUR und einem weiteren Kind. Fünf Kinder (zwei mit einem persistierenden VUR) wurden postoperativ außerdem noch wegen einer neurogenen Blasenentleerungsstörung behandelt, die die Harnwegsinfekte begünstigt (Willemsen 2000).

Der postoperative Ultraschall von 60 Kindern (70 operierte URE) wurde hinsichtlich der Nierengröße, pyelonephritischen Veränderungen und Nierenbeckendilatationen (länger als ein halbes Jahr postoperativ persistierend) ausgewertet.

Bei sechs Kindern wurde zwischen zwölf und 66 Monaten postoperativ noch eine

Nierenbeckendilatation nachgewiesen. In vier Fällen war der persistierende VUR ausschlaggebend (in einem Fall war der VUR ausgeheilt, vom letzten Kind lag kein postoperatives MCU vor). Eine ursächliche postoperative Obstruktion wurde bei uns nicht beobachtet. Auch bei Hjalmas 1992 wurde postoperativ in einigen Nieren noch länger eine Nierenbeckendilatation beobachtet. Eine Reoperation erfolgte nur bei einer Progression und Verschlechterung der anteiligen Nierenfunktion.

Bei einem Kind wuchs die refluxive Niere prä- und postoperativ <3. Perzentile, bei zwei Kindern wurde dies erstmals postoperativ, bei einem Patienten im Vergleich nur präoperativ beobachtet. Pyelonephritische Veränderungen ergaben sich in drei Nieren prä- und postoperativ, in drei Nieren im Vergleich nur präoperativ (in vier Nieren wurden die Veränderungen nur im AU diagnostiziert). Neue Narben wurden postoperativ nicht registriert.

Viele Studien (Webster 2000, Yu 1997a, Naseer 1997, Weiss 1992, Shimada 1988) beschreiben neben unveränderten oder verbesserten Verhältnissen (dazu auch Choi 1999) auch postoperativ die Entwicklung von neuen Narben oder eine Progression bereits vorhandener Narben. Bei Webster 2000 traten dabei bei allen Kindern Harnwegsinfekte auf, bei Yu 1997a, Weiss 1992 und Shimada 1988 nur bei einem Teil der Kinder, so daß die Genese nicht eindeutig ist. Naseer 1997 und Shimada 1988 halten eine neurogene Blasenentleerungsstörung für einen entscheidenden Risikofaktor, wie auch einen hochgradigen VUR (Shimada 1988). Choi 1999 beobachtet keine neuen Narben, nur eine Progression. In unserer Studie hatten die beiden Kinder mit erstmalig postoperativ einer Nierengröße <3. Perzentile nur präoperativ Infektionen, aber in beiden Fällen eine neurogene Blasenentleerungsstörung.

Im Vergleich zu konservativ behandelten Kindern hat sich in verschiedenen Studien herausgestellt, daß eine Korrekturoperation bezüglich des Nierenwachstums und pyelonephritischer Veränderungen keinen Vorteil bietet (Olbing 2000, Shimada 1988, Birmingham reflux study group 1987). Auch in unserer Studie ergaben sich keine auffälligen Unterschiede: neue pyelonephritische Veränderungen traten weder bei den rein konservativ behandelten Kindern noch postoperativ auf, Schrumpfnieren gab es im Verlauf in beiden Gruppen (bei den konservativ behandelten Kindern allerdings im Rahmen von Grunderkrankungen).

Die Nierenfunktion wurde bei 23 Kindern (27 operierte URE) postoperativ zwischen drei Wochen und fünf Jahren kontrolliert, von drei Kindern fehlte ein präoperativer Vergleich: in drei der 24 Nieren mit einem prä- und postoperativen Befund (12,5%) hatte sich die anteilige

Funktion verbessert (von reduziert auf normal), in einer Niere (4,2%) verschlechtert (von normal auf reduziert), in 16 Nieren ergab sich ein gleichbleibender Funktionsanteil (in neun Nieren reduziert, in sechs Nieren normal, in einer Niere anteilig erhöht) und in vier Nieren zeigten sich anteilige Funktionsveränderungen von erhöht zu normal bzw. umgekehrt.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt Webster 2000 mit einer verbesserten anteiligen Funktion in 15% und einer Verschlechterung in 3,5% der Nieren. Im Unterschied zu uns war die Verbesserung bzw. Verschlechterung definiert mit 6% anteiliger Funktionsveränderung. Piepsz 1998 registrierte mit 17,5% der Nieren häufiger eine anteilige Funktionsverschlechterung (allerdings bei nur 3% Funktionsveränderung). Zurückgeführt wurde dies auf eine höhere Rate an postoperativen Ureterobstruktionen. Eine anteilige Funktionsverbesserung trat nur in 3% der Fälle ein. Bei Liu 1998 dagegen ergab sich postoperativ keine Änderung der Funktionsanteile.

Die anteilige Funktionsverschlechterung bei einem unserer Patienten führen wir zurück auf pyelonephritische Veränderungen, die sich im AU zeigten. Außerdem entwickelte der Patient auch postoperativ einen Harnwegsinfekt. Bei den zehn Patienten, die postoperativ eine anteilig reduzierte Nierenfunktion hatten, traten in sechs Fällen noch Infektionen auf, in vier Nieren wurden Hydronephrosen diagnostiziert, eine Schrumpfniere zeigte sich bei einem Kind.

Im Vergleich mit den konservativ behandelten Kindern zeigte sich prozentual ein Unterschied bezüglich der verbesserten anteiligen Nierenfunktion (konservativ 1/23 URE, 4,3%, gegenüber postoperativ 3/24, 12,5%), was aber statistisch nicht signifikant ist.

4.8.2.8 Postoperative Komplikationen

Zu den Komplikationen nach dem operativen Eingriff zählten *Uretermündungsstenosen* bei vier Kindern, die in zwei Fällen zu einer Reoperation (mit einem nachfolgend persistierenden VUR) und in jeweils einem Fall zu einer Laserung bzw. einer Dilatation der Stenose führten. Die Eingriffe fanden zwischen einem und 14 Monaten nach der Korrekturoperation statt (Median fünf Monate). Die Rate der postoperativen Obstruktionen nach einer UCN (6% bzw. vier von 63 Ureteren) reiht sich in die Angaben von Elder 1997 ein, der in einer Zusammenfassung von 33 Studien zwischen 0 – 9,1% postoperativ stenosierte Ureteren registriert hat.

Einen neuen *kontralateralen VUR* entwickelten zwei von 26 Kindern (8%) mit einem einseitigen, korrigierten VUR (Grad III bzw. IV): in beiden Fällen war dieser Grad I und bei Abschluß der Studie spontan ausgeheilt bzw. persistierte. Diese Beobachtung reiht sich ein zwischen die 5,6% von Minevich 1998 (vier von 72 Patienten mit einem VUR II - V) und 9,1%

von Elder 1997 (142 von 1 566 URE aus mehreren Studien). Diamond 1996 registrierte sogar bei 18% der Patienten (26 von 141) einen neuen kontralateralen VUR. Ein Einfluß der Operationstechnik auf die Entstehung wurde von Elder 1997 und Diamond 1996 nicht beobachtet, dagegen aber ein erhöhtes Risiko bei einem höhergradigen VUR.

Bei elf Kindern/URE mit einer UCN wurde nach dem ersten Eingriff ein *persistierender VUR* nachgewiesen, der bei drei Kindern reoperiert wurde: bei zwei Kindern erst durch eine Ostienunterspritzung und eine nachfolgende UCN (mit Erfolg), vom dritten Patienten fehlte nach der zweiten UCN ein MCU. Außerdem wurde ein weiterer Patient mit einer initialen Eigenblutunterspritzung durch eine UCN reoperiert, wobei auch in diesem Fall kein MCU vorlag. Unter Berücksichtigung der beiden Kinder mit der reoperierten Uretermündungsstenose (s.o.) *persistierte der VUR bei Abschluß der Studie* bei neun von 38 untersuchten Kindern (23,7%) bzw. neun von 46 URE mit einer UCN (19,6%).

In anderen Studien wurde ein persistierender VUR seltener beobachtet: bei Hjalmas 1992 zeigten sechs Monate postoperativ 19 von 237 operierten URE (8%) weiterhin einen VUR, nach fünfjähriger Beobachtungszeit waren es noch 3,8%. Bei Upadhyay 1999 waren es auch 3,8% (eine von 26 operierten URE), ohne Angabe eines Zeitpunkts. Minevich 1998 und Sheu 1998 gaben sogar nur eine Persistenz von 1,4% (einer von 72) bzw. 0,3% (einer von 318, drei Monate postoperativ) an.

Die Einordnung unseres Ergebnisses erfolgte bereits im vorigen Kapitel 4.8.2.8 „Ergebnisse der operativen Therapie“.

4.9. Chronische Erkrankungen

Eine mögliche chronische Erkrankung aufgrund eines VUR ist die Refluxnephropathie, die mit einer Wachstumsretardierung und/oder einem Hypertonus einhergehen kann. Dabei gilt eine Kombination aus einem hochgradigen VUR und Harnwegsinfektionen als ausschlaggebend für die Entstehung (Report of the international reflux study committee 1981). Im AU fallen dabei pyelonephritische Veränderungen und Narben auf, im Ultraschall eventuell eine Schrumpfniere oder Einziehungen an der Nierenoberfläche, und in der Szintigraphie läßt sich ein reduzierter Funktionsanteil erkennen.

In unserer Studie wurden diese Veränderungen insgesamt bei 20 Kindern (23% der Studie) bzw. 22 Nieren (16% aller Nieren) beobachtet: bei 18 Kindern während der konservativen Therapie,

darunter 13 Kinder, die später korrigierend operiert wurden, und bei weiteren zwei Kindern erst postoperativ. 68% der betroffenen Nieren zeigten dabei einen hochgradigen VUR (und zusätzlich 23% einen mittelgradigen VUR), einen primären bzw. sekundären VUR jeweils 50%. Bei zwölf Kindern ließ das AU pyelonephritische Zeichen erkennen (zwischen dem dritten Lebensmonat und achtem Lebensjahr), sieben Kinder zeigten einen reduzierten Nierenfunktionsanteil in der Szintigraphie (zwischen dem elften Lebensmonat und neuntem Lebensjahr), und bei einem Kind ergab der Ultraschall im siebten Lebensjahr entzündliche Veränderungen. Bei allen Kindern waren rezidivierende Infektionen aufgetreten.

Somit konnten trotz Antibiose Durchbruchinfektionen nicht immer verhindert werden und damit auch nicht die Gefahr einer Refluxnephropathie (24% der Kinder mit Infektionen). Entzündliche Veränderungen ohne vorherige Infektionen wurden nicht beobachtet.

In der Literatur gibt es kaum eine vergleichbare Studie mit einer ähnliche Studiengröße, in der alle Refluxgrade berücksichtigt sind, nicht nur die Befunde der Szintigraphie herangezogen werden und die Entwicklung der Refluxnephropathie über einen längeren Zeitraum beobachtet wird.

Yu 1997a beobachtete 60 Kinder mit einem VUR Grad III oder IV über drei Jahre hinweg: 55 Kinder entwickelten Harnwegsinfektionen und bei 24 Kindern (40%) wurden im Verlauf in der Szintigraphie Narben festgestellt (ohne Angaben zu eventuellen Infektionen). Ähnliche prozentuale Angaben macht Ditchfield 1994, der bei 42 von 92 untersuchten Nieren (45%) mit einem VUR Grad II - V und vorangegangenen Infektionen am Anfang der Studie szintigraphisch Narben diagnostizierte. Auch Olbing 1992 stellte bei 49% der Kinder (150 von 306) mit einem VUR Grad III oder IV in der initialen Ausscheidungsurographie Narben fest. Alle Kinder hatten vorher Infektionen entwickelt. In der nachfolgenden fünfjährigen Beobachtungszeit wurden bei 39 Kindern neue Narben beobachtet. Jansen 1990 untersuchte 80 Kinder (VUR Grad IV oder V) mit Infektionen und stellte bei 34% der Nieren (54 von 160) Narben fest. Im Verlauf wurden in 23 Nieren neue Narben diagnostiziert, von denen eventuell nur neun Nieren vorher keine Narben hatten. Sehr viel mehr Kinder untersuchten Greenfield 1997a und Fichtner 1993 (1 040 bzw. 1 004 Kinder) mit einem VUR Grad I - V und beobachteten bei Eintritt in die Studie bei 10% bzw. 21% der Nieren in der Szintigraphie Narben. Bei Greenfield 1997a entwickelten vorher nicht alle Kinder Infektionen, Fichtner 1993 macht dazu keine Angaben. Dagegen diagnostizierten Lavocat 1997 und Bailey 1992 prozentual gesehen viel häufiger Narben

(allerdings auch in viel kleineren Studien): 17 von 24 Nieren (74%) mit einem VUR I - III und vorangegangenen Infektionen registrierte Lavocat 1997 bereits zu Beginn der Studie (eine kontrollierende Szintigraphie wurde nur unvollständig vorgenommen); bei Bailey 1992 ergaben sich im Verlauf sogar bei 84% der Kinder (26 von 31) mit einem hochgradigen VUR Narben (21 Kinder hatten vorher Infektionen).

Unser Ergebnis reiht sich damit in die Angaben von Fichtner 1993 und Jansen 1990 ein.

Sichere Anzeichen auf eine *fetale Refluxnephropathie* der pränatal auffälligen Kinder ergaben sich durch die verschiedenen Untersuchungsmethoden nicht: weder die Befunde der ersten Ausscheidungsurographie (bei einem Kind wurden erst im sechsten Lebensmonat nach einer Klappenresektion und einem Harnwegsinfekt pyelonephritische Zeichen festgestellt) noch die des ersten Ultraschalls (bei zwei Kindern wuchsen die betroffenen Nieren unterhalb der dritten Perzentile, aber in einem Fall im Rahmen von Urethralklappen, im anderen Fall lag eine Doppelanlage vor) zeigten typische Veränderungen. Der erste Szintigraphiebefund ergab in 20 von 49 untersuchten betroffenen Nieren (41%) einen reduzierten Funktionsanteil, d.h. drei Nieren zeigten keine Funktion (in zwei Fällen lag eine multizystische Nierendysplasie vor, im dritten Fall eine massive Hydronephrose), und in den anderen 17 Nieren ergab sich zwischen 10% und 37% (Median 27%) Funktionsanteil. Da aber bei allen Kindern entweder eine Hydronephrose zur Zeit und/oder Durchbruchinfektionen vor der Szintigraphieuntersuchung beobachtet wurden, lassen sich keine definitiven Aussagen zu einer angeborenen Refluxnephropathie machen.

Die Histologie der entfernten Nieren (4.8.2.5. „Nephrektomie“), von denen sechs primär funktionslos waren, läßt auch nur bedingt Rückschlüsse zu: in einem Fall handelte es sich um eine multizystische Nierendysplasie, in einem Fall war vor der Szintigraphie ein Harnwegsinfekt aufgetreten, und die anderen vier funktionslosen Nieren traten im Rahmen von Urethralklappen auf, wobei eine Niere partiell dysplastische Anteile in Kombination mit pyelonephritischen Veränderungen zeigte.

Bei Najmaldin 1990b zeigten drei von 16 refluxiven Nieren (19%) pränatal auffälliger Kinder einen reduzierten Funktionsanteil in der ersten Szintigraphie, ohne daß vorherige Infektionen beobachtet wurden. Das AU von 29 Nieren (ursprünglich untersuchte Najmaldin 36 Nieren) ergab sogar in 14 Nieren (48%) atrophische Veränderungen. Ultraschallbefunde wurden nicht erwähnt. Burge 1992 diagnostizierte szintigraphisch in sieben von 21 Nieren (33%) vor der ersten Infektion einen reduzierten Funktionsanteil, wobei die Befunde des AU unvollständig

erwähnt und die des Ultraschalls nicht in Bezug zur Szintigraphie gesetzt wurden. Scott 1993 beobachtete in der ersten Untersuchung bei 45% der refluxiven Nieren eine reduzierte Funktion (ohne weitere Ultraschall- bzw. AU-Befunde), und Yu 1997b spricht in seiner Studie sogar bei 54% der Nieren von einer congenitalen Refluxnephropathie, die im AU und in der Szintigraphie festgestellt wurde (Ultraschallbefunde fehlen auch hier).

Diese Studien verdeutlichen die frühzeitigen Auswirkungen des VUR, die außerdem für den weiteren Verlauf einen wichtigen Ausgangsbefund darstellen.

Bei zwei pränatal auffälligen Jungen (entsprechend 2% der Kinder dieser Studie) mit einem sekundären VUR wurde im Verlauf eine *Wachstumsretardierung* beobachtet und mit einer Hormontherapie behandelt.

Beide Patienten zeigten einen bilateralen hochgradigen VUR bei Urethralclappen mit beidseitigen pränatal und postnatal persistierenden Hydronephrosen. Die Nierenfunktion des ersten Patienten konnte postnatal „nicht sicher“ nachgewiesen werden (so der schriftliche Befund), betrug vier Jahre später 78/22% und verschlechterte sich im Verlauf auf 90/10%. Trotz Entlastung persistierten die Hydronephrosen, und rezidivierende Infektionen wurden beobachtet. Im sechsten Lebensjahr erfolgte die rechtsseitige Nephrektomie, und sechs Monate später wurde auch die linke Schrumpfniere entfernt (weitere Befunde s. Kasuistik im Anhang). Der zweite Patient zeigte postnatal eine ausgeglichene Seitenverteilung, aber im Verlauf beidseitige Schrumpfnieren. Die Nierenbecken waren trotz Entlastung in vielen Ultraschalluntersuchungen mittelgradig dilatiert, und auch hier wurden rezidivierende Infektionen beobachtet.

Ein Vergleich mit anderen Studien zu diesem Aspekt des VUR ist schwierig, da sowohl die Bedingungen (refluxive Nieren mit Narben oder ohne Narben) als auch die Angaben für die Körpergröße sehr unterschiedlich sind. Polito 1996 hat bei 12% der Kinder mit und 5% der Kinder ohne Nierennarben eine Wachstumsretardierung (<-2 Standardabweichungen) festgestellt, wobei nur die 12% einen signifikanten Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe darstellten. Auch bei Smellie 1981 wuchsen 20% der Kinder mit und 4% der Kinder ohne Narben unterhalb der 10. Perzentile. Dagegen beschreibt Smellie 1983 in einer anderen Studie, daß alle Kinder mit oder ohne Nierennarben im Verlauf eine normale Körpergröße zeigten. Ohne Bezug zu eventuell vorhandenen Nierennarben beschreiben andere Autoren das Wachstum: bei Merrell 1979 wurde im Verlauf präoperativ bei 43% der Kinder eine signifikante

Wachstumsretardierung (0. - 20. Perzentile) festgestellt, die postoperativ noch bei 11% nachgewiesen wurde. Pintér 1988 wies am Anfang seiner Studie bei 20% der Kinder eine Retardierung (<10. Perzentile) nach, die nach 7,5 Jahren konservativer Therapie noch bei 2% beobachtet wurde. Dagegen unterschied sich bei Sutton 1989 zu keinem Zeitpunkt das Wachstum von der Normalbevölkerung.

Bei unseren Jungen war die schwerwiegende Beeinträchtigung beider Nieren ausschlaggebend für die Wachstumsretardierung.

Bei einer Patientin wurde im zwölften Lebensjahr eine *Hypertonie* diagnostiziert (entsprechend 1% der Kinder dieser Studie).

Aufgefallen war das Mädchen erstmalig im vierten Lebensjahr mit rezidivierenden Harnwegsinfekten in den folgenden sieben Jahren. Im zwölften Lebensjahr erst wurde ein rechtsseitiger VUR Grad II diagnostiziert (zehn Monate später die Hypertonie), sonographisch wuchs die rechte Niere unterhalb der dritten Perzentile und hatte eine anteilige Funktion von 28%. Die linke Niere war hypertrophiert mit pyelonephritischen Veränderungen im AU. Noch vier Jahre nach der Korrekturoperation zeigte die rechte Niere eine eingeschränkte Funktion von 30%, stellte sich im Ultraschall aber altersgerecht dar. Die kontralaterale Niere war weiterhin hypertrophiert. Infektionen wurden nicht beobachtet. Ein kontrollierendes MCU lag nicht vor. Unter der Therapie mit Beta-Blockern zeigte das Mädchen im 18. Lebensjahr normale Blutdruckwerte.

Jansen 1990, Wallace 1978 und Lenaghan 1976 kontrollierten bei 71, 141 bzw. 102 Patienten mit einem VUR den Blutdruck und diagnostizierten in 10 - 13% eine Hypertonie, wobei diese sich bei Jansen 1990 bei einem Teil der Kinder auch noch nach der Korrekturoperation entwickelte. Die überwiegende Anzahl der Kinder wies dabei in den betroffenen Nieren Narben auf, bei einigen Kindern waren die Retentionswerte erhöht (Lenaghan 1976) bzw. lag eine Niereninsuffizienz vor (Wallace 1978). Smellie 1975 untersuchte 83 Patienten mit Nierennarben und fand bei 21% der Kinder eine Hypertonie. Annähernd die Hälfte dieser Kinder hatte eine Niereninsuffizienz.

5. Zusammenfassung

Der vesikoureterale Reflux gehört zu den häufigen Erkrankungen des harnableitenden Systems und wird vorwiegend in den ersten Lebensjahren diagnostiziert. Familiäre Häufungen deuten auf eine erbliche Komponente hin, wobei der genaue Vererbungsmodus bisher nicht einheitlich definiert ist.

Ein primärer VUR entsteht während der Embryonalzeit durch eine Fehlentwicklung des Ureters bzw. der Ureterknospe, ein sekundärer VUR aufgrund anderer urologischer Fehlbildungen wie Urethralklappen, einer neurogenen Blasenentleerungsstörung, einer Meatusstenose usw. In unserer Studie zeigte sich am häufigsten eine neurogene Blasenentleerungsstörung als Grunderkrankung (53% aller Grunderkrankungen bzw. 31% aller Kinder), so daß eine urodynamische Untersuchung im Rahmen des VUR empfehlenswert ist.

Der VUR ist häufig auch mit anderen urologischen Fehlbildungen, wie Doppelnieren, multizystisch dysplastischen Nieren, Ureterabgangsstenosen usw. assoziiert. Fehlbildungen anderer Organsysteme wie z.B. chromosomale Anomalien oder Herzerkrankungen werden in der Literatur nur vereinzelt genannt. In unserer Studie fanden wir unter allen Anomalien am häufigsten eine Doppelanlage (77% aller assoziierten Anomalien bzw. 18% aller betroffenen URE). Die Assoziation ergibt sich durch den dystopen Ureterverlauf bei einem Ureter duplex.

Das MCU stellt die wichtigste Untersuchung zur Diagnose des VUR dar, wobei nach einer internationalen Klassifikation fünf Schweregrade unterschieden werden. Komplettiert wird die Diagnostik durch die Sonographie, Szintigraphie, Zystoskopie und urodynamische Untersuchung. Nur im Bedarfsfall ist eine Ausscheidungsurographie notwendig. In unserer Studie erfolgte diese Untersuchung aufgrund des großen Erfassungszeitraumes noch häufig.

Das Geschlechterverhältnis zeigt bei pränatal auffälligen Kindern ein Überwiegen der Jungen, was auch für unsere Studie signifikant mit 72% Jungen zutrifft. In der Literatur wird auch im ersten Lebensjahr häufiger bei Jungen ein VUR diagnostiziert, während die Geschlechterverteilung bei uns ausgeglichen war. Nach dem ersten Lebensjahr ergab sich in unserer Studie signifikant eine Mädchenwendigkeit mit 88%, wozu in der Literatur unterschiedliche Angaben vorliegen.

Ein hochgradiger VUR (Grad IV und V) wird häufiger bei pränatal auffälligen Kindern diagnostiziert, was auch unsere Studie mit 58% der URE zeigte. Außerdem ergab sich bei uns Grad V signifikant häufiger bei Jungen und Kindern mit einem sekundären VUR.

Auch ein bilateraler VUR wird von anderen Autoren bei pränatal auffälligen Kindern häufiger beobachtet, wohingegen in unserer Studie prozentual häufiger ein einseitiger VUR auftrat.

Der VUR kann bereits in der pränatalen Sonographie durch ein erweitertes Nierenbecken auffallen (in unserer Studie 24% aller betroffenen URE), wobei dieses kein spezifisches Korrelat ist und noch häufiger eine obstruktive Uropathie zugrunde liegt. Der intermittierende Charakter des VUR und die Abhängigkeit von der Blasenfüllung erschwert die Beurteilung und Reproduzierbarkeit. Trotzdem ist der VUR bei einer Nierenbeckendilatation eine wichtige Differentialdiagnose, so daß unserer Meinung nach bereits bei einer mittelgradigen Erweiterung, die in unserer Studie bei 62% aller dilatierten Nierenbecken vorlag, postnatal ein MCU folgen sollte.

Ein pränataler Eingriff, wie z.B. ein vesikoamniotischer Shunt bei einer subvesikalen Obstruktion, bleibt in der Literatur umstritten. Denn oftmals stellt sich postnatal heraus, daß eine Niereninsuffizienz und/oder eine Lungenhypoplasie nicht verhindert werden konnte, wie auch bei einem Patienten unserer Studie. Außerdem kann ein Shunt dislozieren und weitere Komplikationen wie Auslösung einer Frühgeburt, Infektionen bei Mutter oder Kind usw. auslösen. Die Patienten, für die ein pränataler Eingriff von Nutzen sein kann, müssen sorgfältig ausgewählt werden.

Bei ca. 30% der Betroffenen und v.a. bei Vorliegen eines Schweregrades I und II bleibt der VUR ohne klinische Symptomatik. Bei rezidivierenden Harnwegsinfekten, die in unserer Studie bei 85% der postnatal auffälligen Kinder zur Diagnose führten, und den oben genannten Grunderkrankungen und assoziierten Anomalien sollte ein VUR ausgeschlossen werden.

Da der Krankheitsverlauf und das Spektrum an Symptomen und Problemen bei jedem Kind unterschiedlich sind, muß jedes Kind individuell behandelt werden. Grundsätzlich kann der VUR konservativ und operativ therapiert werden.

Die Therapie ergibt sich aus dem Verlauf und hängt u.a. ab von der Persistenz des VUR, Durchbruchinfektionen und der anteiligen Nierenfunktion.

Die konservative Therapie basiert auf der Beobachtung, daß der VUR spontan sistieren kann. Die Therapie besteht v.a. in der kontinuierlichen, prophylaktischen Gabe eines Antibiotikums ab Diagnosestellung, um Harnwegsinfektionen vorzubeugen, die wegen der Narbenbildung eine langfristige Gefahr für die Niere darstellen. Trotz Antibiose kommt es aber zu Durchbruchsinfektionen (asymptomatischen Bakteriurien und fieberhaften Harnwegsinfekten), wie sie in unserer Studie bei 50% aller Kinder (während der rein konservativen Therapie bzw. präoperativ) auftraten.

Liegt eine neurogene Blasenentleerungsstörung als Grunderkrankung vor, ist die Gabe von Anticholinergica notwendig. Darunter heilte der VUR bei uns in 13% der betroffenen URE aus, was im Vergleich zu anderen Studien eine relativ niedrige Heilungsrate ist. Allerdings lagen bei uns „erschwerend“ überwiegend ein mittel- bis hochgradiger VUR und zusätzliche Grunderkrankungen bzw. assoziierte Anomalien vor.

Weitere Grunderkrankungen wie Urethralklappen und Meatusstenosen, die zu einem erhöhten Miktionsdruck führen, müssen während der konservativen Therapie bzw. präoperativ behoben werden. In der Literatur wird danach ein Sistieren des VUR in bis zu 44% beobachtet. Die unvollständige Datenlage bezüglich unserer Ergebnisse ermöglicht keine vergleichende Aussage.

Während der konservativen Therapie heilte der VUR in unserer Studie spontan in 35% der URE (zusammen mit den einseitig operierten Kindern mit einem bilateralen VUR in 48% der URE) nach durchschnittlich 23 Monaten und reiht sich damit in die Heilungsraten anderer Studien ein. Einen statistischen Vergleich zwischen Kindern mit einem primären und einem sekundären VUR zu ziehen, ist aufgrund der geringen Patientenzahl nicht sinnvoll. Gleiches gilt für einen Vergleich zwischen den drei Diagnosegruppen.

Bis auf zwei Patienten, die im Rahmen ihrer Grunderkrankung Schrumpfnieren bei Diagnosestellung hatten bzw. im Verlauf entwickelten, zeigten alle Kinder im Verlauf der konservativen Therapie ein altersgerechtes Nierenwachstum ohne neue pyelonephritische Veränderungen trotz Durchbruchsinfektionen. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu anderen Studien, die in 2,3 - 12,3% neue Narben bzw. in 6,4 - 42% eine Progression vorhandener Narben diagnostizierten. Wir führen unser Ergebnis auf den geringen Anteil an hochgradigen VUR und überwiegend asymptomatische Bakteriurien als Durchbruchsinfektionen zurück.

Die anteilige Nierenfunktion blieb bei den meisten Kindern im Verlauf der konservativen Therapie unverändert, verschlechterte sich bei zwei Patienten (mit Durchbruchsinfektionen und persistierendem VUR) und verbesserte sich in einem Fall. Überwiegend gleichbleibende Funktionsanteile werden auch in anderen Studien beobachtet.

Im Verlauf der konservativen Therapie entwickelten 32% der Kinder mit einem einseitigen VUR einen neuen kontralateralen VUR. Überwiegend war der VUR niedriggradig und ist somit wahrscheinlich als temporär zu beurteilen. Da in den meisten Fällen ein sekundärer VUR vorlag, sollte in dem Fall im Verlauf insbesondere auch auf die kontralaterale Seite geachtet werden.

Entlastungsoperationen hochgradig dilatierter Nierenbecken zeigten oft keinen oder erst nach einer längeren Latenzzeit Erfolg, so daß wir diese Eingriffe letztendlich nicht als sichere Methode empfehlen können. Sicher muß im Individualfall darüber entschieden werden.

Indikationen für eine Korrekturoperation waren bei den meisten Kindern ein persistierender VUR, Durchbruchsinfektionen und eine anteilig reduzierte Funktion der Niere. Signifikante Unterschiede zwischen den Kindern mit einem primären und einem sekundären VUR bzw. zwischen den drei Diagnosegruppen ergaben sich nicht.

Bezüglich des Operationszeitpunkts ergab sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich von Kindern mit einer neurogenen Blasenentleerungsstörung (später operiert) und ohne diese Grunderkrankung (früher operiert), außerdem im Vergleich von Kindern allgemein mit einem sekundären VUR (später operiert) und einem primären VUR (früher operiert). Bei den später operierten Kindern wurde zunächst die Grunderkrankung behandelt bzw. operiert, so daß sich die eigentliche Korrekturoperation durch das Abwarten nach der Operation der Grunderkrankung verzögerte. Im Vergleich der drei Diagnosegruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Kinder unserer Studie wurden früh operiert, wenn die oben genannten Komplikationen bestanden. Treten diese Komplikationen auf, halten wir, ungeachtet der anspruchsvollen Operationsbedingungen, eine Korrekturoperation auch bereits im ersten Lebensjahr für indiziert.

In der Literatur findet man einerseits Empfehlungen, den VUR nach zwei bis drei Jahren konservativer Therapie zu korrigieren, oder andererseits auch erst nach vier bis fünf Jahren. Einen definitiven Zeitpunkt können wir nicht empfehlen, da die Entscheidung sich immer erst im Verlauf ergibt und von vielen Faktoren beeinflusst wird.

Die postoperative Erfolgsrate betrug 80,4% der URE, was im Vergleich zu Angaben anderer Autoren (90 - 100%) weniger ist. Die relativ hohe Rate an persistierenden VUR läßt sich nicht zufriedenstellend erklären, wird aber teilweise auf den hohen Anteil höhergradiger und sekundärer VUR bzw. operierter Doppelanlagen zurückgeführt. Vermutlich haben sich aufgrund des großen Erfassungszeitraumes auch im Verlauf Operationstechniken verbessert bzw. wurden noch „veraltete“ Techniken angewandt.

Die Erfolgsraten der Kinder mit einem primären und einem sekundären VUR bzw. der Kinder der drei Diagnosegruppen unterscheiden sich nicht signifikant.

Postoperativ wurden zwar keine neuen Narben in den Nieren diagnostiziert, eine Nierengröße <3. Perzentile ergab sich aber postoperativ neu in zwei Fällen. Im Vergleich zu den konservativ behandelten Kindern, bei denen auch keine neuen pyelonephritischen Veränderungen diagnostiziert wurden und Schrumpfnieren im Rahmen von Grunderkrankungen auftraten, konnte die Korrekturoperation also eine Beeinträchtigung der Nieren nicht verhindern.

Die anteilige Nierenfunktion zeigte sich postoperativ überwiegend unverändert, in 4,2% verschlechtert, in 12,5% verbessert. In anderen Studien ergeben sich ähnliche Befunde, wobei der Vergleich aufgrund der unterschiedlichen Definition von Funktionsveränderung schwierig ist.

Postoperativ entwickelten 50% der Kinder Harnwegsinfektionen, dabei überwiegend asymptomatische Bakteriurien. Im Vergleich mit manchen Studien ist das eine relativ hohe, aber nicht ungewöhnliche Rate. Ausschlaggebend in unserer Studie könnte der persistierende VUR mancher Kinder, eine postoperative Obstruktion oder eine neurogene Blasenentleerungsstörung sein, die Harnwegsinfekte begünstigen. Aber nicht in jedem Fall war eine Ursache erkennbar.

Postoperative Komplikationen waren in unserer Studie Uretermündungsstenosen (6%) und neue kontralaterale VUR (8%). Die prozentualen Angaben reihen sich in die anderer Studien ein.

Für die endoskopische Ostienunterspritzungen einiger URE wurde Eigenblut und Kollagen verwendet. Eigenblut wurde zum Beginn des Erfassungszeitraumes als Ersatzstoff genommen und zeigte eine niedrige Erfolgsrate. Kollagen wurde nur in wenigen URE unterspritzt, so daß das Ergebnis nicht aussagekräftig ist. In aktuellen Studien wird über den Einsatz von Teflon, Silikon und Dextran/Hyaluronsäure berichtet, um ein Material zu finden, das gut injiziert werden

kann, eine adäquate Konsistenz hat, weder eine Allergie noch Entzündung hervorruft, nicht migriert und nicht schrumpft. Zusammengefaßt bietet die endoskopische Ostienunterspritzung nach einer einmaligen Injektion geringere Heilungsraten gegenüber der UCN. Insbesondere ist der Erfolg auch schlechter bei einem hochgradigen VUR und einer neurogenen Blasenentleerungsstörung, weshalb wir in diesen Fällen eine UCN vorziehen. Allerdings ist die Ostienunterspritzung als minimal invasiver Eingriff dafür mit einer kurzen Liegedauer und wenig Komplikationen verbunden. Zur Zeit wird in unserer Abteilung der Einsatz von Deflux im erprobt, Ergebnisse liegen noch nicht vor.

Die Therapie eines VUR im Rahmen von Doppelanlagen ist aufgrund der Komplexität der Anomalie schwieriger. Grundsätzlich kann der VUR auch spontan maturieren, wobei die Heilungsrate geringer ist und die Heilung länger dauert als bei Normalnieren. Bezüglich eines operativen Eingriffs kommen unterschiedlichste Operationstechniken zur Anwendung, oftmals in einem mehrzeitigen Vorgehen. Entscheidend ist die anteilige Funktion der Anlage oder z.B. auch das Vorliegen einer Ureterocele. In unserer Studie wurden nur sechs Kinder mit einer Doppelanlage konservativ behandelt, die Heilungsrate betrug 16,7% und reiht sich damit in die Angaben anderer Studien (im unteren Bereich) ein. Durchbruchinfektionen traten während der konservativen Therapie bzw. präoperativ relativ häufig auf, so daß gerade bei refluxiven Doppelanlagen eine antibiotische Metaphylaxe wichtig ist. Auch eine antirefluxive Ostienunterspritzung erfolgte, allerdings nur bei zwei Kindern, so daß das Ergebnis nicht aussagekräftig genug ist. Wie bei Normalnieren gilt, daß die Erfolgsrate niedriger ist als bei einer Neoimplantation, allerdings die Vorteile des minimal invasiven Eingriffs bestehen.

Eine Nephrektomie im Rahmen eines VUR empfehlen wir bei einer primär funktionslosen Niere und Nieren mit einer anteiligen Funktion $<10\%$. Insbesondere bei Vorliegen einer assoziierten multizystisch dysplastischen Niere ist die Entfernung indiziert. Ein Ureterstumpf sollte dabei nicht belassen werden. Histologisch ergaben sich in den entfernten Nieren unserer Studie pyelonephritische Veränderungen, teilweise kombiniert mit dysplastischen Anteilen. Einerseits scheint die Kombination aus Hydronephrose und Harnwegsinfekt ursächlich gewesen zu sein (Ransley 1978 „Big Bang-Theorie“), andererseits könnte bei fehlenden Infektionen die Druckeinwirkung der Hydronephrose den Ausschlag gegeben haben (Hodson 1960 „Wasserhammereffekt“). In den meisten Studien werden beide Beobachtungen gemacht. Gerade komplex gestörte Systeme wie ein sekundärer VUR (z.B. durch Urethralklappen) sind eine Gefahr für die Niere. Die Entstehung der dysplastischen Anteile bleibt weiter offen: wird die

Dysplasie durch den (fetalen) VUR ausgelöst oder handelt es sich um unabhängige Krankheitsbilder?

Mögliche chronische Erkrankungen aufgrund eines VUR sind eine Refluxnephropathie, eine Wachstumsretardierung und ein Hypertonus.

Eine Refluxnephropathie wurde bei 16% aller Nieren diagnostiziert. Die Veränderungen ergaben sich überwiegend während der konservativen Therapie bzw. präoperativ, bei allen Kindern waren vorher Infektionen aufgetreten. Überwiegend lag dabei ein hochgradiger VUR vor.

Auf eine fetale Refluxnephropathie gab es keine sicheren Hinweise, da bei allen Kindern entweder eine Hydronephrose zur Zeit und/oder Durchbruchinfektionen vor der Szintigraphieuntersuchung beobachtet wurden. Auch die Histologie von primär funktionslosen, entfernten Nieren läßt keine sicheren Rückschlüsse zu, da in einem Fall vor der Szintigraphie ein Harnwegsinfekt aufgetreten war und die anderen funktionslosen Nieren im Rahmen von Urethralclappen auftraten (eine dieser Nieren zeigte aber partiell dysplastische Anteile in Kombination mit pyelonephritischen Veränderungen).

Eine Wachstumsretardierung wurde bei zwei Jungen beobachtet. Ausschlaggebend war in beiden Fällen eine Niereninsuffizienz im Rahmen von Urethralclappen mit einem hochgradigen, bilateralen VUR.

Einen Hypertonus entwickelte ein Mädchen mit pyelonephritisch veränderten Nieren.

Generell muß für eine Therapieentscheidung der primäre und sekundäre VUR getrennt betrachtet werden. Bei einem primären VUR erfolgt zunächst eine konservative Therapie und bei Komplikationen im Verlauf eine Korrekturoperation. Bei einem sekundären VUR wird initial die Grunderkrankung behandelt und danach unter konservativer Therapie abgewartet, bei Komplikationen im Verlauf ist die Korrekturoperation indiziert.

Literaturverzeichnis

- Aaronson 1993 I.A. Aaronson, R.A. Rames, W.B. Greene, L.G. Walsh, U.A. Hasal, P.D. Garen, Endoscopic treatment of reflux: migration of teflon to the lungs and brain, *Eur. Urol.* 23, 394, 1993
- Abbott 1998 J.F. Abbott, D. Levine, R. Wapner, Posterior urethral valves: inaccuracy of prenatal diagnosis, *Fetal. Diagn. Ther.* 13, 179, 1998
- Al-Khaldi 1994 N. Al-Khaldi, A.R. Watson, J. Zuccollo, P. Twining, D.H. Rose, Outcome of antenatally detected cystic dysplastic kidney disease, *Arch. Dis. Child.* 70, 520, 1994
- Amark 1998 P. Amark, G. Bussman, S. Eksborg, Follow-up of long-time treatment with intravesical oxybutynin for neurogenic bladder in children, *Eur. Urol.* 34, 148, 1998
- American academy of pediatrics 1999 American academy of pediatrics, Practice Parameter: the diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children, *Ped.* 103, 843, 1999
- Anderson 1991 P.A.M. Anderson, A.M.K. Rickwood, Features of primary vesicoureteric reflux detected by prenatal sonography, *J. Urol.* 67, 267, 1991
- Aragona 1997 F. Aragona, L. D'Urso, E. Scremin, R. Salmaso, G.P. Glazel, Polytetrafluoroethylene giant granuloma and adenopathy: long-term complications following subureteral polytetrafluoroethylene injection for the treatment of vesicoureteral reflux in children, *J. Urol.* 158, 1539, 1997
- Arena 2001 F. Arena, C. Romeo, A. Cruccetti, A. Centonze, M. Basile, S. Arena, G. Romeo, Fetal vesicoureteral reflux: neonatal findings and follow-up study, *Pediatrica Medica e Chirurgica* 23(1), 31, 2001
- Arger 1985 P.H. Arger, B.G. Coleman, M.C. Mintz, H. P. Snyder, T. Camardese, R.L. Arenson, S.G. Gabbe, L. Aquino, Routine fetal genitourinary tract screening, *Radiology* 156, 485, 1985
- Arnold 1997 D. Arnold, *Doppelnieren mit Harntransportstörungen*, Berlin, Humboldt-Univ., Med. Fak., Diss., 1997
- Assadi 1996 F.K. Assadi, Urinary beta2-microglobulin as a marker for vesicoureteral reflux, *Ped. Nephrol.* 10, 642, 1996
- Atiyeh 1993 B. Atiyeh, D. Husmann, M. Baum, Contralateral renal abnormalities in patients with Renal agenesis and noncystic renal dysplasia, *Ped.* 91, 812, 1993

- Bailey 1973 R.R. Bailey, The relationship of vesicoureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis - reflux nephropathy, Clin. Nephrol. 1(3), 132, 1973
- Bailey 1992 R.R. Bailey, K.L. Lynn, A.H. Smith, Long-term followup of infants with gross vesicoureteral reflux, J. Urol. 148, 1709, 1992
- Barret 1975 D.M. Barret, R.S. Malek, P.P. Kelalis, Problems and solutions in surgical treatment of 100 consecutive ureteral duplications in children, J. Urol. 114, 126, 1975
- Barrieras 2000 D. Barrieras, S. Lapointe, P.P. Reddy, P. Williot, G.A. McLorie, D. Bägli, A.E. Khoury, P.A. Merguerian, Are postoperative studies justified after extravesical ureteral reimplantation?, J. Urol. 164, 1064, 2000,
- Beetz 2002 R. Beetz, A. Bökenkamp, M. Brandis, P. Hoyer, U. John, M.J. Kemper, M. Kirschstein, E. Kuwertz-Bröking, J. Misselwitz, D.-E. Müller-Wiefel, W. Rascher, Diagnostik bei konnatalen Dilatationen der Harnwege, Monatsschr. Kinderheilkd. 150, 76, 2002
- Belman 1995 A.B. Belman, A perspective on vesicoureteral reflux, Urologic Clinics Of North America 22(1), 139, 1995
- Benador 1998 N. Benador, C.-A. Siegrist, D. Gendrel, C. Greder, D. Benador, M. Assicot, C. Bohoun, E. Girardin, Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis, Ped. 102(6), 1422, 1998
- Ben-Ami 1989a T. Ben-Ami, L. Sinai, M. Hertz, H. Boichis, Vesicoureteral reflux in boys:review of 196 cases, Radiology 173, 681, 1989
- Ben-Ami 1989b T. Ben-Ami, G. Gayer, M. Hertz, D. Lotan, H. Boichis, The natural history of reflux in the lower pole of duplicated collecting systems: a controlled study, Ped. Rad. 19, 308, 1989
- Bertschy 2001 C. Bertschy, D. Aubert, C. Piolat, C. Billerey, Uretero-vesical implantation after failure of endoscopic treatment of reflux: anatomical and histological study of 61 resection specimens from 40 children, Progres en Urologie 11, 113, 2001
- Bettex 1975 M. Bettex, F. Kuffer, A. Schärli, Wesentliches über Kinderchirurgie, 8.111, Huber, Bern, 1975
- Bettex 1982 M. Bettex, "Vesikoureteraler Reflux" aus "Kinderchirurgie" von M. Bettex, N. Genton, M. Stockmann, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 8110, 1982

- Bhatti 1993 H.A. Bhatti, H. Khattak, V.E. Boston, Efficacy and causes of failure of endoscopic subureteric injection of Teflon in the treatment of primary vecicoureteric reflux, Br. J. Urol. 71, 221, 1993
- Bierkens 1996 A.F. Bierkens, W.F. Feitz, J.G. Nijhuis, M.J. de Wildt, M.S. Flos, J.D. de Vries, Early urethral obstruction sequence: a lethal entity?, Fetal Diagnosis & Therapy 11(2), 137, 1996
- Birmingham reflux study group 1987 Birmingham reflux study group, Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicouretereic reflux in children: five years' observation, BMJ 295(6592), 237, 1987
- Blane 1993 C.E. Blane, M.A. DiPietro, J.M. Zerlin, A.B. Sedman, D.A. Bloom, Renal sonography is not a reliable screening examination for vesicoureteral reflux, J. Urol. 150, 752, 1993
- Blyth 1993 B. Blyth, G. Passerini-Glazel, C. Camuffo, H.M. Snyder, J.W. Duckett, Endoscopic incision of ureteroceles: intravesical versus ectopic, J. Urol. 149, 556, 1993
- Bollmann 1989 R. Bollmann, H. Hoffmann, H. Schilling, R. Chaoui, A. Möckel, H. Mau, E. Windt, D. Mies, Die exakte pränatale Diagnostik von Fehlbildungen der Nieren und des harnableitenden Systems – eine Möglichkeit zur weiteren Senkung der perinatalen Morbidität und Mortalität, Zent.bl.Gynäkol 111, 669, 1989
- Brannan 1969 W. Brannan, M.G. Ochsner, W.E. Kittredge, E. Burns, A. Medeiros, Significance of distal urethral stenosis in young girls: experience with 241 cases, J. Urol. 101, 570, 1969
- Brock 1978 W.A. Brock, G.W. Kaplan, Ectopic ureteroceles in children, J. Urol. 119, 800, 1978
- Brown 1987 T. Brown, J. Mandell, R.L. Lebowitz, Neonatal hydronephrosis in the era of sonography, AJR 148, 959, 1987
- Brown 1989 S. Brown, Open versus endoscopic surgery in the treatment of vesicoureteral reflux, J. Urol. 142, 499, 1989
- Burbige 1996 K.A. Burbige, M. Miller, J.P. Connor, Extravesical ureteral reimplantation: results in 128 patients, J. Urol. 155, 1721, 1996
- Burge 1992 D.M. Burge, M.D. Griffiths, P.S. Malone, J.D. Atwell, Fetal vesicoureteral reflux: outcome following conservative postnatal management, J. Urol. 148, 1743, 1992

- Cain 1998 M.P. Cain, J.C. Pope, A.J. Casale, M.C. Adams, M.A. Keating, R.C. Rink, Natural history of refluxing distal ureteral stumps after nephrectomy and partial ureterectomy for vesicoureteral reflux, *J. Urol.* 160, 1026, 1998
- Caione 1989 P. Caione, A. Zaccara, N. Capozza, M. De Gennaro, How prenatal ultrasound can affect the treatment of ureterocele in neonates and children, *Eur. J. Urol.* 16, 195, 1989
- Calisti 1999 A. Calisti, G. Marrocco, G. Patti, The role of minimal surgery with renal preservation in abnormal complete duplex systems, *Ped. Surg. Int.* 15, 347, 1999
- Capozza 2002 N. Capozza, P. Caione, Dextranomer/hyaluronic acid copolymer implantation for vesico-ureteral reflux: a randomized comparison with antibiotic prophylaxis, *J. Ped.* 140, 230, 2002,
- Carpentier 1982 P.J. Carpentier, P.J. Bettink, W.C.J. Hop, F.H. Schröder, Reflux – a retrospective study of 100 ureteric reimplantations by the politano-leadbetter method and 100 by the cohen technique, *Br. J. Urol.* 54, 230, 1982
- Chandra 1995 M. Chandra, Reflux nephropathy, urinary tract infection, and voiding disorders, *Current Opinion in Pediatrics* 7, 164, 1995
- Chertin 2001 B. Chertin, A. Fridmans, I. Hadas-Halpren, A. Farkas, Endoscopic puncture of ureterocele as a minimally invasive and effective long-term procedure in children, *Eur. Urol.* 39, 332, 2001
- Chertin 2002 B. Chertin, E. Colhoun, M. Velayudham, P. Puri, Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: 11 to 17 years of follow up, *J. Urol.* 167, 1443, 2002
- Chiou 2001 Y.Y. Chiou, N.T. Chiu, M.J. Chen, H.L. Cheng, Role of beta 2-microglobulinuria and microalbuminuria in pediatric febrile urinary tract infection, *Acta-Paediatr-Taiwan* 42 (29), 84, 2001
- Choi 1999 H. Choi, S.-J. Oh, Y. So, D.S. Lee, A. Lee, K.M. Kim, No further development of renal scarring after antireflux surgery in children with primary vesicoureteral reflux: review of the results of ^{99m}technetium dimercapto-succinic acid renal scan, *J. Urol.* 162, 1189, 1999
- Churchill 1983 B.M. Churchill, R.P. Krueger, M.H. Fleisher, B.E. Hardy, Complications of posterior urethral valve surgery and their prevention, *Urologic Clinics of North America* 10(3), 519, 1983
- Churchill 1992b B.M. Churchill, P.H. McKenna, D. Shoskes, C.A. Sheldon, Pediatric renal transplantation, in: *Clinical Pediatric Urology*, 3rd ed., edited by P.P. Kelalis,

- L.R. King, A.B. Belman. Philadelphia, W.B. Saunders Co., vol. 2, chapt. 30, 1234, 1992
- Committee of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative study 1990
Committee of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative study, The 1989 report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative study, *Ped. Nephrol.* 4, 542, 1990
- Connolly 1997 L.P. Connolly, S.T. Treves, S.A. Connolly, D. Zurakowski, J.C. Share, Z. Bar-Sever, K.D. Mitchell, S.B. Bauer, Vesicoureteral reflux in children: incidence and severity in siblings, *J. Urol.* 157, 2287, 1997
- Coplen 1995 D.E. Coplen, J.W. Duckett, The modern approach to ureteroceles, *J. Urol.* 153, 166, 1995
- Coplen 1996 D.E. Coplen, J.Y. Hare, S.A. Zderic, D.A. Canning, H.M. Snyder, J.W. Duckett, 10-year experience with prenatal intervention for hydronephrosis, *J. Urol.* 156(3), 1142, 1996
- Crabbe 1992 D.C.G. Crabbe, D.F.M. Thomas, A.C. Gordon, H.C. Irving, R.J. Arthur, S.E.W. Smith, Use of 99m-technetium-dimercaptosuccinic acid to study patterns of renal damage associated with prenatally detected vesicoureteral reflux, *J. Urol.* 148, 1229, 1992
- Darge 1999 K. Darge, J. Troeger, T. Duetting, B. Zieger, W. Rohrschneider, K. Moehring, C. Weber, B. Toenshoff, Reflux in young patients: comparison of voiding US of the bladder and retrovesical space with echo enhancement versus voiding cysturethrography for diagnosis, *Radiol.* 210, 201, 1999
- Davey 1997 M.S. Davey, J.M. Zerlin, C. Reilly, W.T. Ambrosius, Mild renal pelvic dilatation is not predictive of vesicoureteral reflux in children, *Ped. Radiol.* 27, 908, 1997
- Decter 1989 R.M. Decter, D.R. Roth, E.T. Gonzales, Individualized treatment of ureteroceles, *J. Urol.* 142, 535, 1989
- Decter 2000 R.M. Decter, C.T. Reese, The Transurethral Resection Syndrome: An Unusual Complication of Posterior Urethral Valve Ablation, *J. Urol.* 164, 1345, 2000
- Dewan 1991 P.A. Dewan, B. O'Donnell, Polytef paste injection of refluxing duplex ureters, *Eur. Urol.* 19, 35, 1991
- Diamond 1996 D.A. Diamond, R. Rabinowitz, D. Hoenig, A.A. Caldamone, The mechanism of new onset contralateral reflux following unilateral ureteroneocystostomy, *J. Urol.* 156, 665, 1996

- Dietz 2001 H.-G. Dietz, T. Schuster, M. Stehr, Die obstruktive Uropathie – kongenitale Harntransportstörungen, *Monatsschr. Kinderheilkd.* 149, 778, 2001
- DiPietro 1997 M.A. DiPietro, C.E. Blane, J. M. Zerlin, Vesicoureteral reflux in older children: concordance of US and voiding cystourethrographic findings, *Radiology* 205, 821, 1997
- Ditchfield 1994 M.R. Ditchfield, J.F. de Campo, T.M. Nolan, D.J. Cook, K. Grimwood, H.R. Powell, R. Sloane, S. Cahill, Risk factors in the development of early renal cortical defects in children with urinary tract infection, *AJR* 162, 1393, 1994
- Dodat 1990 H. Dodat, P. Takvorian, Treatment of vesicoureteral reflux in children by endoscopic injection of teflon, *Eur. J. Urol.* 17, 304, 1990
- Dodat 1998 H. Dodat, A.F. Valmalle, J.D. Weidmann, F. Collet, G. Pelizzo, R. Dubois, Endoscopic treatment of vesicorenal reflux in children. Five-year assessment of the use of Macroplastique, *Progres en Urologie* 8, 1001, 1998
- Donnelly 1997 L. F. Donnelly, V.M. Gylys-Morin, J. Wacksman, M.J. Gelfand, Unilateral Vesicoureteral Reflux: Association with Protected Renal Function in Patients with Posterior Urethral Valves, *AJR* 168, 823, 1997
- Dunn 1982 M. Dunn, P.J.B. Smith, Results of conservative management of vesicoureteric reflux in children, *Br. J. Urol.* 54, 672, 1982
- Elder 1987 J.S. Elder, J.W. Duckett, H.M. Snyder, Intervention for fetal obstructive uropathy: has it been effective? *Lancet* 2, 1007, 1987
- Elder 1992 J.S. Elder, Commentary: Importance of antenatal diagnosis of vesicoureteral reflux, *J. Urol.* 148, 1750, 1992
- Elder 1997 J.S. Elder, C.A. Peters, B.S. Arant Jr, D.H. Ewalt, C.E. Hawtrey, R.S. Hurwitz, T.S. Parrott, H.M. Snyder, R.A. Weiss, S.H. Woolf, V. Hasselblad, Pediatric vesicoureteral reflux guidelines panel, summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children, *J. Urol.* 157, 1846, 1997
- Engel 1997 J.D. Engel, L.S. Palmer, E.Y. Cheng, W. E. Kaplan, Surgical versus endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children with neurogenic bladder dysfunction, *J. Urol.* 157, 2291, 1997
- Farhat 2000 W. Farhat, G. McLorie, D. Geary, G. Capolicchio, D. Bägli, P. Merguerian, A. Khoury, The natural history of neonatal vesicoureteral reflux associated with antenatal hydronephrosis, *J. Urol.* 164, 1057, 2000
- Farmer 1998 D.L. Farmer, Fetal surgery: a brief review, *Ped. Radiol.* 28, 409, 1998

- Fehrenbaker 1972 L.G. Fehrenbaker, P.P. Kelalis, G.B. Stickler, Vesicoureteral reflux and ureteral duplication in children, *J. Urol.* 107, 862, 1972
- Fichtner 1993 J. Fichtner, K. Iwasaki, G. Shrestha, F. Ikoma, Primary vesicoureteral reflux in children under one year of age: the case for conservative management ? *Int. Urol. and Nephrol.* 25(2), 141, 1993
- Foresmann 2001 W.H. Foresmann, W.C. Hulbert, JR., R. Rabinowitz, Does urinary tract ultrasonography at hospitalization for acute pyelonephritis predict vesicoureteral reflux? *J. Urol.* 165, 2232, 2001
- Freedman 1999 A.L. Freedman, M.P. Johnson, C.A. Smith, R. Gonzalez, M.I. Evans, Long-term outcome in children after antenatal intervention for obstructive uropathies, *Lancet* 354 (9176), 374, 1999
- Frey 1991 P. Frey, P. Jenny, B. Herzog, Endoscopic subureteric collagen injection (SCIN): a new alternative treatment of vesicoureteric reflux in children, *Ped. Surg. Int.* 6, 287, 1991
- Frey 1995 P. Frey, N. Lutz, P. Jenny, B. Herzog, Endoscopic subureteral collagen injection for the treatment of vesicoureteral reflux in infants and children, *J. Urol.* 154 (2 Pt. 2), 804, 1995
- Gehring 2000 J.E. Gehring, M.P. Cain, A.J. Casale, M. Kaefer, R.C. Rink, Abdominal wall hernia: an uncommon complication of in utero vesicoamniotic shunt placement, *Urol.* 56 (2), 330, 2000
- Geiss 1990 S. Geiss, P. Alessandrini, G. Allouch, D. Aubert, M. Bayard, J.M. Bondonny, J.P. Canarelli, Y. Chavrier, P. Delmas, H. Dodat, B. Fremont, B. Jehannin, A. Lacombe, Y. Melin, P. Montupet, P. Sauvage, C.C. Schulman, J. Valayer, J.S. Valla, C. Viville, Multicenter survey of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children, *Eur. Urol.* 17, 328, 1990
- Ghidini 1990 A. Ghidini, M. Sirtori, P. Vergani, E. Orsenigo, P. Tagliabue, E. Parravicini, Ureteropelvic junction obstruction in utero and ex utero, *Obstet. Gynecol.* 75, 805, 1990
- Goldman 2000 M. Goldman, T. Bistrizter, T. Horne, I. Zoareft, M. Aladjem, The etiology of renal scars in infants with pyelonephritis and vesicoureteral reflux, *Ped. Nephrol.* 14, 385, 2000
- Gordjani 1996 N. Gordjani, A. Frankenschmidt, L.B. Zimmerhackl, M. Brandis, Subureteral collagen injection versus antireflux surgery in primary vesico-ureteral reflux grade III, *Eur. J. Pediatr.* 155, 491, 1996

- Gordon 1990 A.C. Gordon, D.F.M. Thomas, R.J. Arthur, H.C. Irving, S.E.W. Smith, Prenatally diagnosed reflux: a follow-up study, *Br. J. Urol.* 65, 407, 1990
- Gotoh 1988 T. Gotoh, T. Koyanagi, T. Matsuno, Surgical management of ureteroceles in children : strategy based on the classification of the ureteral hiatus and the eversion of ureteroceles, *J. Ped. Surg.* 23, 159, 1988
- Greenfield 1993 S.P. Greenfield, J.J. Griswold, J. Wan, Ureteral reimplantation in infants, *J. Urol.* 150, 1460, 1993
- Greenfield 1996 S.P. Greenfield, J. Wan, Vesicoureteral reflux: practical aspects of evaluation and management, *Ped. Nephrol.* 10, 789, 1996
- Greenfield 1997a S.P. Greenfield, M. Ng, J. Wan, Experience with vesicoureteral reflux in children: clinical characteristics, *J. Urol.* 158(2), 574, 1997
- Greenfield 1997b S.P. Greenfield, M. NG, J. Wan, Resolution rates of low grade vesicoureteral reflux stratified by patient age at presentation, *J. Urol.* 157, 1410, 1997
- Habib 1973 R. Habib, M. Boyer, H. Benamie, Chronic renal failure in children. Causes, rate of deterioration and survival data, *Nephron.* 11, 209, 1973
- Haraoka 1996 M. Haraoka, K. Senoh, N. Ogata, M. Furukawa, T. Matsumoto, J. Kumazawa, Elevated interleukin-8 levels in the urine of children with renal scarring and/or vesicoureteral reflux, *J. Urol.* 155, 678, 1996
- Haverkamp 2001 A. Haverkamp, J. Dörsam, K. Möhring, G. Staehler, Ergebnisse der endoskopischen Refluxtherapie mit bovinem Kollagen, *Monatsschr. Kinderheilkd.* 149, 774, 2001
- Heim 1983 K. Heim, J.E. Altwein, W. Jonatha, R. Basting, Sonographischer Nachweis und therapeutische Konsequenzen von Harntraktsmißbildungen beim Feten, *Gynäkologie* 16(4), 238, 1983
- Heinick 1998 C. Heinick, Stellenwert der pränatalen Diagnostik im diagnostisch/therapeutischen Management der konnatalen Ureterabgangsstenose, Berlin, Humboldt-Univ., Diss., 1998
- Hermann 1998 H.J. Hermann, Nieren, ableitende Harnwege und Hoden , in: "Nuklearmedizin", hrsg. H.J. Hermann, S. 219-242, Verlag Urban&Schwarzenberg, 4. Auflage, ISBN3-541-10134, 1998
- Herz 2001 D. Herz, A. Hafez, D. Bagli, G. Capolicchio, G. McLorie, A. Khoury, Efficacy of endoscopic subureteral polydimethylsiloxane injection for treatment of vesicoureteral reflux in children: a north american clinical report, *J. Urol.* 166, 1880, 2001

- Hjälmas 1992 K. Hjälmas, G. Löhr, T. Tamminen-Möbius, J. Seppänen, H. Olbing, S. Wikström, Surgical results in the international reflux study in children (europe), J. Urol. 148, 1657, 1992
- Hodson 1960 C.J. Hodson, D. Edwards, Chronic pyelonephritis and vesicoureteral reflux, Clin. Radiol. 11, 219, 1960
- Hoenig 1996 D.M. Hoenig, D.A. Diamond, R. Rabinowitz, A.A. Caldamone, Contralateral reflux after unilateral ureteral reimplantation, J. Urol. 156, 196, 1996
- Hofmann 1981 V. Hofmann, Ultraschalldiagnostik beim vesico-ureteralen Reflux im Kindesalter, Z. Urol. Nephrol. 74, 249, 1981
- Holmes 2001 N. Holmes, M.R. Harrison, L.S. Baskin, Fetal surgery for posterior urethral valves: long-term postnatal outcomes, Pediatrics 108(1), E7, 2001
- Hori 1997 C. Hori, M. Hiraoka, H. Tsukahara, S. Tsuchida, M. Sudo, Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole in children with vesicoureteral reflux, Pediatr. Nephrol. 11, 328, 1997
- Hradec 1973 E. Hradec, V. Simon, L. Hradcova, J. Smetanova, Significance of urethral obstruction in girls, Urol.Int. 28, 440, 1973
- Husman 1995 D.A. Husmann, D.H. Ewalt, W.J. Glenski, P.A. Bernier, Ureterocele associated with ureteral duplication and a nonfunctioning upper pole segment: management by partial nephroureterectomy alone, J. Urol. 154, 723, 1995
- Husmann 1991 D.A. Husmann; T.D. Allen, Resolution of vesicoureteral reflux in completely duplicated systems: fact or fiction?, J. Urol. 145, 1022, 1991
- Inoue 2001 K. Inoue, T. Nakamoto, A. Usui, T. Usui, Evaluation of antibody class in response to endoscopic subureteral collagen injection in patients with vesicoureteral reflux, J. Urol. 165, 555, 2001
- Jansen 1990 H. Jansen, R.J. Scholtmeijer, Results of surgical treatment of severe vesicoureteric reflux, Br J Urol 65, 413, 1990
- Jaswon 1999 M.S. Jaswon, L. Dibble, S. Puri, J. Davis, J. Young, R. Dave, H. Morgan, Prospective study of outcome in antenatally diagnosed renal pelvis dilatation, Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. 80 (2), F135, 1999
- Jequier 1989 S. Jequier, J.-C. Jequier, Reliability of voiding cystourethrography to detect reflux, AJR 153, 807, 1989
- Jodal 1992 U. Jodal, O. Koskimies, E. Hanson, G. Löhr, H. Olbing, J. Smellie, T. Tamminen-Möbius, Infection pattern in children with vesicoureteral reflux

- randomly allocated to operation or long-term antibacterial prophylaxis, J. Urol. 148, 1650, 1992
- Johnston 1979 J.H. Johnston, Vesicoureteric reflux with urethral valves, Br. J.Urol. 51, 100, 1979
- Kaefer 2000 M. Kaefer, M. Curran, S.T. Treves, S. Bauer, W.H. Hendren, C.A. Peters, A. Atala, D. Diamond, A. Retik, Sibling vesicoureteral reflux in multiple gestation births, Pediatrics 105(4), 800, 2000
- Kakizaki 1998 H. Kakizaki, K. Nonomura, T. Yamashita, T. Shibata, T. Koyama, T. Koyanagi, Clinical features of vesicoureteral reflux in infants and outcome of conservative therapeutic approach, Eur. Urol. 34, 221, 1998
- Kaneko 2000 K. Kaneko, W. Kun, A. Yamataka, Y. Ohtomo, Y. Yamashiro, T. Miyano, Is nephrectomy for neonatal multicystic dysplastic kidneys still inappropriate? Nephron 86, 376, 2000
- Kenda 1991 R.B. Kenda, T. Kenig, N. Budihna, Detecting vesico-ureteral reflux in asymptomatic siblings of children with reflux by direct radionuclide cystography, Eur. J. Ped.. 150, 735, 1991
- Kirschstein 2000 M. Kirschstein, U. Gembruch, Pränatale Diagnostik von Harnwegsobstruktionen, Monatsschr. Kinderheilkd. 148, 605, 2000
- Klemme 1998 L. Klemme, A.J. Fish, S. Rich, B. Greenberg, B. Senske, M. Segall, Familial ureteral abnormalities syndrome: genomic mapping, clinical findings, Ped. Nephrol. 12 (5), 349, 1998
- Kobayashi 1997 H. Kobayashi, Y. Wang, P. Puri, Increased levels of circulating endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) in children with reflux nephropathy, Eur. Urol. 31, 343, 1997,
- Koff 1998 S.A. Koff, T.T. Wagner, V.R. Jayanthi, The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children, J. Urol. 160, 1019, 1998
- Kohri 1988 K. Kohri, K. Kataoka, T. Akiyama, T. Kurita, Treatment of vesicoureteral reflux by endoscopic injection of blood, Urol. Int. 43(6), 324, 1988
- Köllermann 1967 M.W. Köllermann, H. Ludwig, Über den vesico-ureteralen Reflux beim normalen Kind im Säuglings- und Kleinkindalter, Zeitschr. für Kinderheilkd. 100, 185, 1967

- Konda 1997 R. Konda, K. Sakai, S. Ota, A. Takeda, S. Orikasa, Followup study of renal function in children with reflux nephropathy after resolution of vesicoureteral reflux, *J. Urol.* 157, 975, 1997
- Krarup 1978 T. Krarup, H. Wolf, Refluxing ureteral stump, *Scand. J. Urol. Nephrol.* 12, 181, 1978
- Kroovand 1979 R.L. Kroovand, A.D. Perlmutter, One-stage surgical approach to ectopic ureterocele, *J. Urol.* 122, 367, 1979
- Kumar 1998 R. Kumar, P. Puri, Endoscopic correction of vesicoureteric reflux in failed reimplanted ureters, *Eur. Urol.* 33, 98, 1998
- Läckgren 2001 G. Läckgren, N. Wählin, E. Sköldenberg, A. Stenberg, Long-term followup of children treated with dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux, *J. Urol.* 166, 1887, 2001
- Lavocat 1997 M.P. Lavocat, D. Granjon, D. Allard, C. Gay, M.T. Freycon, F. Dubois, Imaging of pyelonephritis, *Ped. Radiol.* 27(2), 159, 1997
- Lebowitz 1985 R.L. Lebowitz, H. Olbing, K.V. Parkkulainen, J.M. Smellie, T.E. Tamminen-Möbius, International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux, *Ped. Radiol.* 15, 105, 1985
- Lee 1991 P.H. Lee, D.A. Diamond, P. G. Duffy, P.G. Ransley, Duplex reflux: a study of 105 children, *J. Urol.* 146, 657, 1991
- Lenaghan 1976 D. Lenaghan, J.G. Whitaker, F. Jensen, F.D. Stephens, The natural history of reflux and long-term effects of reflux on the kidney, *J. Urol.* 115, 728, 1976
- Leonard 1991 M.P. Leonard, D.A. Canning, C.A. Peters, J.P. Gearhart, R.D. Jeffs, Endoscopic injection of glutaraldehyde cross-linked bovine dermal collagen for correction of vesicoureteral reflux, *J. Urol.* 145, 115, 1991
- Leonard 1998 M.P. Leonard, A. Decter, K. Hills, L.W. Mix, Endoscopic subureteral collagen injection: are immunological concerns justified? *J. Urol.* 160, 1012, 1998
- Lettgen 1993 B. Lettgen, M. Meyer-Schwickerath, W. Bedow, Die antenatale Ultraschalldiagnostik der Nieren und der ableitenden Harnwege, *Monatsschr. Kinderheilkd.* 141, 462, 1993
- Lewy 1975 P.R. Lewy, A.B. Belman, Familial occurrence of nonobstructive, noninfectious vesicoureteral reflux, *J. Ped.* 86 (6), 851, 1975
- Lipsky 2000 H. Lipsky, Langzeitergebnisse der endoskopischen Behandlung des vesikoureteralen Refluxes, *Urologe A* 39, 246, 2000

- Liu 1998 C. Liu, T. Chin, C. Wei, Surgical treatment of vesicoureteral reflux in infants under 3 months of age, *J. Ped. Surg.* 33, 11, 1716, 1998
- Mackie 1975 G.G. Mackie, F.D. Stephens, Duplex kidneys: a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice, *J. Urol.* 114, 275, 1975
- Makino 2000 Y. Makino, H. Kobayashi, K. Kyono, K. Oshima, T. Kawarabayashi, Clinical results of fetal obstructive uropathy treated by vesicoamniotic shunting, *Urology* 55(1), 118-122, 2000
- Malaga 1979 S. Malaga, F. Santos, F. Nuno, J. Fernandez Toral, J.L. Matesanz, M. Crespo, Familial vesicoureteral reflux (author's transl.), *Anales Espanoles de Pediatria* 12 (6-7), 493, 1979
- Malizia 1984 A.A. Malizia, Jr., H.M. Reiman, R.P. Myers, J.R. Sande, S.S. Barham, R.C. Benson Jr, M.K. Dewanjee, W.J. Utz, Migration and granulomatous reaction after periurethral injection of Polytef (Teflon), *JAMA* 251, 3277, 1984
- Mandell 1980 J. Mandell, A.H. Colodny, R. Lebowitz, S.B. Bauer, A.B. Retik, Ureterocele in infants and children, *J. Urol.* 123, 921, 1980
- Marotte 2001 J.B. Marotte, D.P. Smith, Extravesical ureteral reimplantations for the correction of primary reflux can be done as outpatient procedures, *J. Urol.* 165, 2228, 2001
- Matouschek 1981 E. Matouschek, Die Behandlung des vesikorenenal Refluxes durch transurethrale Einspritzung von Teflonpaste, *Urologe A* 20, 263, 1981
- McCool 1997 A.C. McCool, L.M. Pérez, D.B. Joseph, Contralateral vesicoureteral reflux after simple and tapered unilateral ureteroneocystostomy revisited, *J. Urol.* 158, 1219, 1997
- McIlroy 2000 P.J. McIlroy, G.D. Abbott, N.G. Anderson, J.G. Turner, N. Mogridge, J.E. Wells, Outcome of primary vesicoureteric reflux detected following fetal renal pelvic dilatation, *J. Paediatr. Child Health* 36, 569, 2000
- McLorie 1990 G.A. McLorie, P.H. McKenna, B.M. Jumper, B.M. Churchill, R.F. Gilmour, A.E. Khoury, High grade vesicoureteral reflux: analysis of observational therapy, *J. Urol.* 144, 537, 1990
- McLorie 2001 G. McLorie, W. Farhat, A. Khoury, D. Geary, G. Ryan, Outcome analysis of vesicoamniotic shunting in a comprehensive population, *J. Urol.* 166 (3), 1036, 2001
- Mentser 1994 M. Mentser, J. Mahan, S. Koff, Multicystic dysplastic kidney, *Ped. Nephrol.* 8, 113, 1994

- Merrell 1979 R.W. Merrell, J.J. Mowad, Increased physical growth after successful antireflux operation, *J. Urol.* 122, 523, 1979
- Mevorach 1998 R.A. Mevorach, P.A. Merguerian, A.H. Balcolm, Detrusorrhaphy for repair of unilateral vesicoureteral reflux: report of 76 patients using a modified technique, *Urology* 1(5A), 12, 1998
- Mildenberger 1982 H. Mildenberger, *Die Doppelnieren im Kindesalter*, Bibliothek für Kinderchirurgie, Hippokrates Verlag, 28, 1982
- Minevich 1998 E. Minevich, J. Wacksman, A.G. Lewis, C.A. Sheldon, Incidence of contralateral vesicoureteral reflux following unilateral extravesical detrusorrhaphy (ureteroneocystostomy), *J. Urol.* 159, 2126, 1998
- Miyakita 1993 H. Miyakita, G.K. Ninan, P. Puri , Endoscopic correction of vesico-ureteric reflux in duplex systems, *Eur. Urol.* 24, 111, 1993
- Monfort 1992 G. Monfort, J.M. Guys, M. Coquet, K. Roth, C. Louis, A. Bocciardi, Surgical management of duplex ureteroceles, *J. Ped. Surg.* 27, 634, 1992
- Montemarano 1998 H. Montemarano, D.I. Bulas, H.G. Rushton, D. Selby, Bladder distention and pyelectasis in the male fetus, *J. Ultrasound Med.* 17, 743, 1998
- Mor 1992 Y. Mor, J. Ramon, G. Raviv, P. Jonas, B. Goldwasser, A 20-year experience with treatment of ectopic ureteroceles, *J. Urol.* 147, 1592, 1992
- Najmaldin 1990a A. Najmaldin, D.M. Burge, J.D. Atwell, Fetal vesicoureteric reflux, *Br. J. Urol.* 65, 403, 1989
- Najmaldin 1990b A. Najmaldin, D.M. Burge, J.D. Atwell, Reflux nephropathy secondary to intrauterine vesicoureteric reflux, *J. Ped. Surg.* 25(4), 387, 1990
- Naseer 1997 S.R. Naseer, G.F. Steinhardt, New renal scars in children with urinary tract infections, vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective evaluation, *J. Urol.* 158, 566, 1997
- Neel 2000 K.F. Neel, J.F. Shillinger, The prevalence of persistent vesicoureteral reflux after 1 negative nuclear medicine cystogram, *J. Urol.* 164, 1067, 2000
- Nguyen 2000 H.T. Nguyen, S.B. Bauer, C.A. Peters, L.P. Connolly, R. Gobet, J.G. Borer, C.E. Barnewolt, P.L. Ephraim, S.T. Treves, A.B. Retik, 99mTechnetium Dimercapto-succinic acid renal scintigraphy abnormalities in infants with sterile high grade vesicoureteral reflux, *J. Urol.* 164, 1674, 2000
- Nuutinen 2001 M. Nuutinen, M. Uhari, Recurrence and follow-up after urinary tract infection under the age of 1 year, *Ped. Nephrol.* 16, 69, 2001

- O'Donnell 1984 B. O'Donnell, P. Puri, Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon, Brit. Med. J. 289, 7, 1984
- Oesch 1983 I. Oesch, M. Bettex, Die Doppelnieren mit Ureterozele, Urologe A 22, 44, 1983
- Ogan 2001 K. Ogan, H.G. Pohl, D. Carlson, A.B. Belmann, H.G. Rushton, Parental Preferences in the Management of Vesicoureteral Reflux, J. Urol. 166, 240, 2001
- Olbing 1992 H. Olbing, I. Claesson, K.-D. Ebel, U. Seppanen, J.M. Smellie, T. Tamminen-Möbius, I. Wikstad, Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: a 5-year report of the international reflux study in children (european branch), J. Urol. 148, 1653, 1992
- Olbing 2000 H. Olbing, H. Hirche, O. Koskimies, H. Lax, U. Seppänen, J.M. Smellie, T. Tamminen-Möbius, I. Wikstad, Renal growth in children with severe vesicoureteral reflux: 10-year prospective study of medical and surgical treatment, Radiol. 216, 731, 2000
- Oliveira 2000 E.A. Oliveira, J.S.S. Diniz, A.C.V. Cabral, A.K. Pereira, H.V. Leite, E.A. Colosimo, A.S. Vilasboas, Predictive factors of fetal urethral obstruction: a multivariate analysis, Fetal Diagn. Ther. 15, 180, 2000
- Ortenberg 1998 J. Ortenberg, Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children, Urologic Clinics of North America 25 (1), 151, 1998
- Parekh 2002 D.J. Parekh, J.C. Pope, M.C. Adams, J.W. Brock, Outcome of sibling vesicoureteral reflux, J. Urol. 167(1), 283, 2002
- Peppas 1991 D.S. Peppas, S.J. Skoog, D.A. Canning, A.B. Belman, Nonsurgical management of primary vesicoureteral reflux in complete ureteral duplication: is it justified?, J. Urol. 146, 1594, 1991
- Perez 1998 L.M. Perez, S.I. Naidu, D.B. Joseph, Outcome and cost analysis of operative versus nonoperative management of neonatal multicystic dysplastic kidneys, J. Urol. 160, 1207, 1998
- Persad 1994 R. Persad, S. Kamineni, P.D. Mouriquand, Recurrent symptoms of urinary tract infection in eight patients with refluxing ureteric stumps, Br. J. Urol. 74 (6), 720, 1994
- Peters 1987 C.A. Peters, Robert, D. Jeffs, Endoscopic correction of vesicoureteral reflux with bovine collagen injected submucosally at the ureteral orifice, J. Urol. 137, 122A, 1987

- Piepsz 1998 A. Piepsz, T. Tamminen-Möbius, C. Reiners, J. Heikkilä, A. Kivisaari, N.J. Nilsson, R. Sixt, R.A. Risdon, J.M. Smellie, B. Söderborg, Five-year study of medical or surgical treatment in children with severe vesico-ureteral reflux dimercaptosuccinic acid findings, *Eur. J. Ped.* 157, 753, 1998
- Pintér 1988 A.B. Pintér, V. Jaszai, I. Dober, Medical treatment of vesicoureteral reflux detected in infancy, *J. Urol.* 140, 121, 1988
- Pistor 1985 K. Pistor, K. Scharer, H. Olbing, T. Tamminen-Möbius, Children with chronic renal failure in the Federal Republic of Germany: II. Primary renal diseases, age and intervals from early renal failure to renal death. *Arbeits. Päd. Nephrol. Clin. Nephrol.* 23, 272, 1985
- Polito 1996 C. Polito, A. La Manna, A. Capacchione, F. Pullano, A. Iovene, R. Del Gado, Height and weight in children with vesicoureteric reflux and renal scarring, *Ped. Nephrol.* 10, 564, 1996
- Polito 2000 C. Polito, A. La Manna, P.F. Rambaldi, B. Nappi, L. Mansi, R. Di Toro, High incidence of a generally small kidney and primary vesicoureteral reflux, *J. Urol.* 164, 479, 2000
- Pompino 1990 H.-J. Pompino, K. Devens, P. Illing, G. Hessel, F.J. Helmig, Diagnostik, Therapie und Verläufe von Säuglingen mit Harnröhrenklappen, Behandlungskonzept im 1. Lebensjahr, *Kinderchir.* 45, 33, 1990
- Puri 1996 P. Puri, R. Kumar, Endoscopic correction of vesicoureteral reflux secondary to posterior urethral valves, *J. Urol.* 156, 680, 1996
- Puri 1998 P. Puri, C. Granata, Multicenter survey of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using polytetrafluoroethylene, *J. Urol.* 160, 1007, 1998
- Quintero 1995 R.A. Quintero, M.P. Johnson, F. Arias, K. Cortez, C. Carreno, R. Romero, M.I. Evans, In utero sonographic diagnosis of vesicoureteral reflux by percutaneous vesicoinfusion, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 6, 386, 1995
- Quintero 2000 R.A. Quintero, A.R. Shukla, Y.L. Homsy, R. Bukkapatnam, Successful in utero endoscopic ablation of posterior urethral valves: a new dimension in fetal urology, *Urology* 55 (5), 774, 2000
- Rabner 1994 M. Rabner, K. Schildknecht, H. Brühwiler, Bedeutung und Konsequenzen milder fetaler Pyelondilatationen, *Zentralblatt für Gynäkologie* 116, 94, 1994
- Ransley 1978 P.G. Ransley, Vesicoureteric reflux: continuing surgical dilemma, *Urology* 12(3), 246, 1978

- Report of the international reflux study committee 1981 Report of the international reflux study committee, Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: a prospective international reflux study in children, *J. Urol.* 125, 277, 1981
- Reunanen 1997 M. Reunanen, Endoscopic collagen injection: its limits in correction vesicoureteral reflux in duplicated ureters, *Eur. Urol.* 31, 243, 1997
- Rickwood 1992 A.M.K. Rickwood, I. Reiner, M. Jones, C. Pournaras, Current management of duplex system ureterocele, *Br. J. Urol.* 70, 196, 1992
- Ring 1993 E. Ring, P. Petritsch, M. Riccabona, M. Haim-Kuttig, P. Vilits, M. Rauchenwald, G. Fueger, Primary vesicoureteral reflux in infants with dilated fetal urinary tract, *Eur. J. Ped.* 152, 523, 1993
- Risdon 1993 R.A. Risdon, C.K. Yeung, P.G. Ransley, Reflux nephropathy in children submitted to unilateral nephrectomy: a clinicopathological study, *Clinical Nephrol* 40(6), 308, 1993
- Roberts 1988 J.A. Roberts, M. Bernice Kaack, A.B. Morvant, Vesicoureteral reflux in the primate. IV. Infection as a cause of prolonged high-grade reflux, *Pediatr* 82, 91, 1988
- Rösch 1995 W. Rösch, G. Schott, M. Keck, H. Ruder, K.M. Schrott, Entwicklung der Nierenfunktion bei Kindern mit ehemals hinteren Harnröhrenklappen, *Urologe (A)* 34, 457, 1995,
- Sacher 1988 P. Sacher, M. Schwöbel, A. Ruoss, Langzeitresultate von Patienten mit Doppelniere, *Z. Kinderchir.* 43, 163, 1988
- Schulman 1999 S.L. Schulman, C.K. Quinn, N. Plachter, C. Kodman-Jones, Comprehensive management of dysfunctional voiding, *Pediatrics* 103(3), 658, 1999
- Scherz 1989 H.C. Scherz, G.W. Kaplan, M.G. Packer, W.A. Brock, Ectopic ureterocele: surgical management with preservation of continence - review of 60 cases, *J. Urol.* 142, 538, 1989
- Scholtmeijer 1990 R.J. Scholtmeijer, D.J. Griffith, The role of videourodynamic studies in diagnosis and treatment of vesicoureteral reflux, *J. Ped.. Surg.* 25, 669, 1990
- Scott 1988 J.E.S. Scott, M. Renwick, Antenatal diagnosis of congenital abnormalities in the urinary tract, *Br. J. Urol.* 62, 295, 1988
- Scott 1993 J.E.S. Scott, Fetal ureteric reflux: a follow-up study, *Br. J. Urol.* 71, 481, 1993
- Sen 1998 S. Sen, S. Ahmed, M. Borghol, Surgical management of complete ureteric duplication abnormalities, *Ped. Surg. Int.* 13(1), 61, 1998

- Shafik 1972 A. Shafik, A study of the arterial pattern of the normal ureter, *J. Urol.* 107, 720, 1972
- Shanon 1990 A. Shanon, W. Feldmann, Methodologic limitations in the literature on vesicoureteral reflux: a critical review, *J. Ped.* 117(2), 171, 1990
- Shanon 1992 A. Shanon, W. Feldman, P. McDonald, D.J. Martin, M.A. Matzinger, J.F. Schillinger, P.N. McLaine, N. Wolfish, Evaluation of renal scars by technitium-labeled dimercaptosuccinic acid scan, intravenous urography, and ultrasonography: a comparative study, *J. Ped.* 120, 399, 1992
- Sheridan 1991 M. Sheridan, F. Jewkes, D.C.S. Gough, Reflux nephropathy in the 1st year of life – the role of infection, *Ped. Surg. Int.* 6, 214, 1991
- Sheu 1998 J.C. Sheu, Y.H. Huang, P.Y. Chang, N.L. Wang, T.C. Tsai, F.Y. Huang, Results of surgery for vesicoureteral reflux in children: 6 years' experience in an Asian country, *Ped. Surg. Int.* 13, 138, 1998
- Shima 1998 H. Shima, Y. Mori, M. Nojima, I. Miyamoto, H. Chokyu, F. Ikoma, Lower urinary tract problems in patients with enuresis, *Eur. Urol.* 33(suppl 3), 37, 1998
- Shimada 1988 K. Shimada, T. Matsui, T. Ogino, M. Arima, Y. Mori, F. Ikoma, Renal growth and progression of reflux nephropathy in children with vesicoureteral reflux, *J. Urol.* 140, 1097, 1988
- Sillén 1999 U. Sillén, Vesicoureteral reflux in infants, *Ped. Nephrol.* 13, 355-361, 1999,
- Skoog 1987 S.J. Skoog, A.B. Belman, M. Majd, A nonsurgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux, *J. Urol.* 138, 941, 1987
- Smellie 1975 J.M. Smellie, D. Edwards, N. Hunter, I.C.S. Normand, N. Prescod, Vesico-ureteric reflux and renal scarring, *Kidney International* suppl.4, S65, 1975
- Smellie 1981 J.M. Smellie, I.C.S. Normand, G. Katz, Children with urinary infection: a comparison of those with and those without vesicoureteric reflux, *Kidney International* 20, 717, 1981
- Smellie 1983 J.M. Smellie, M.A. Preece, A.M. Paton, Normal somatic growth in children receiving low-dose prophylactic co-trimoxazole, *Eur. J. Ped.* 140, 301, 1983
- Smellie 1994 J.M. Smellie, A. Poulton, N.P. Prescod, Retrospective study of children with renal scarring associated with reflux and urinary infection, *BMJ* 308, 1193, 1994

- Smith 1994 D.P. Smith, W.E. Kaplan, R. Oyasu, Evaluation of polydimethylsiloxane as an alternative in the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux [-> erratum!, -> comments], J. Urol. 152, 1221, 1994
- Snodgrass 1991 W. Snodgrass, Relationship of voiding dysfunction to urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children, Urology 38, 341, 1991
- Snodgrass 1998 W. Snodgrass, The impact of treated dysfunctional voiding on the non surgical management of vesicoureteral reflux, J. Urol. 160, 1823, 1998
- Sparr 1998 K.E. Sparr, A.H. Balcom, H.-G.O. Mesrobian, Incidence and natural history of contralateral vesicoureteral reflux in patients presenting with unilateral disease, J. Urol. 160, 1023, 1998
- Steele 1987 B.T. Steele, J. De Maria, A. Toi, A. Stafford, D. Hunter, C. Caco, Neonatal outcome of fetuses with urinary tract abnormalities diagnosed by prenatal ultrasonography, Can. Med. Assoc. 137, 117, 1987
- Steele 1989 B.T. Steele, P. Robitaille, J. DeMaria, A. Grognon, Follow-up evaluation of prenatally recognized vesicoureteric reflux, Clinical and laboratory observations 115(1), 95, 1989
- Steinbrecher 1995 H.A. Steinbrecher, B. Edwards, P.S.J. Malone, The STING in the refluxing duplex system, Br. J. Urol. 76, 165, 1995
- Stenberg 1995 A. Stenberg, G. Läckgren, A new bioimplant for the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: experimental and short-term clinical results, J. Urol. 154, 800, 1995
- Stephens 1962 F.D. Stephens, D. Lenaghan, The anatomical basis and dynamics of vesicoureteral reflux, J. Urol. 87(5), 669, 1962
- Stock 1998 J.A. Stock, D. Wilson, M.K. Hanna, Congenital reflux nephropathy and severe unilateral fetal reflux, J. Urol. 160, 1017, 1998
- Sujka 1991 S.K. Sujka, M.R. Piedmonte, S.P. Greenfield, Enuresis and the voiding cystourethrogram: a re-evaluation, Urology 38(2), 139, 1991
- Sutton 1989 R. Sutton, J.D. Atwell, Physical growth velocity during conservative treatment and following subsequent surgical treatment for primary vesicoureteric reflux, Br. J. Urol. 63(3), 245, 1989
- Sweeney 2001 B. Sweeney, S. Cascio, M. Velayudham, P. Puri, Reflux nephropathy in infancy: a comparison of infants presenting with and without urinary tract infection, J. Urol. 166, 648, 2001

- Tamminen-Möbius 1992 T. Tamminen-Möbius, E. Brunier, K.D. Ebel, R. Lebowitz, H. Olbing, J. Seppänen, Cessation of vesicoureteral reflux for 5 years in infants and children allocated to medical treatment, *J. Urol.* 148, 1662, 1992
- Tank 1986 E.S. Tank, Experience with endoscopic incision and open unroofing of ureterocele, *J. Urol.* 136, 241, 1986
- Thomas 1985 D.F.M. Thomas, H.C. Irving, R.J. Arthur, Pre-natal diagnosis: how useful is it? *Br. J. Urol.* 57, 784, 1985
- Thomas 1989 D.F.M. Thomas, A.C. Gordon, Management of prenatally diagnosed uropathies, *Arch. Dis. Child.* 64, 58, 1989
- Thomas 1990 D.F.M. Thomas, Fetal uropathy, *Br. J. Urol.* 66, 225, 1990
- Tietjen 1997 D.N. Tietjen, J.M. Gloor, D.A. Husmann, Proximal urinary diversion in the management of posterior urethral valves: is it necessary? *J. Urol.* 158, 1008, 1997
- Treves 1994 S.T. Treves, The ongoing challenge of diagnosis and treatment of urinary tract infection, vesicoureteral reflux and renal damage in children, *J. Nucl. Med.* 35(10), 1608, 1994
- Überreiter 1990 S. Überreiter, G. Janetschek, Therapiekonzept der komplizierten Ureterocele im Kindesalter, *Urologe (A)* 30, 106, 1990
- Upadhyay 1999 J. Upadhyay, B. Shekariz, P. Fleming, R. Gonzalez, J. Spencer Barthold, Ureteral reimplantation in infancy: evaluation of long-term voiding function, *J. Urol.* 162, 1209, 1999
- Viville 1990 C. Viville, Endoscopic treatment of ureterocele and antireflux injection with teflon paste, *Eur-J-Urol.* 17, 321, 1990
- von Schulthess 1996 G.K. von Schulthess, Nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik, "Radiologie" von Walter A. Fuchs (Hrsg.), Verlag Hans Huber 1996, ISBN: 3-456-82606-0 668-672, 1996
- Wacksman 1993 J. Wacksman, L. Phipps, Report of the multicystic kidney registry: a long term follow-up, *J. Urol.* 150, 1870, 1993
- Wallace 1978 D.M.A. Wallace, D.L. Rothwell, D.I. Williams, The long-term follow-up of surgically treated vesicoureteral reflux, *Br. J. Urol.* 50, 479, 1978
- Walsh 1996 G. Walsh, P.A. Dubbins, Antenatal renal pelvis dilatation: a predictor of vesicoureteral reflux ? *AJR* 167, 897, 1996

- Wan 1996a J. Wan, S.P. Greenfield, M. Talley, M. Ng, An analysis of social and economic factors associated with followup of patients with vesicoureteral reflux, J. Urol. 156, 668, 1996
- Wan 1996b J. Wan, S.P. Greenfield, M. NG, M. Zerlin, M.L. Ritchey, D. Bloom, Sibling reflux: a dual center retrospective study, J. Urol. 156, 677, 1996
- Wang 2001 J. Wang, R. Konda, H. Sato, K. Sakai, S. Ito, S. Orikasa, Clinical significance of urinary interleukin-6 in children with reflux nephropathy, J. Urol. 165(1), 210, 2001
- Webb 1997 N.J.A. Webb, M.A. Lewis, J. Bruce, D.C.S. Gough, E.J. Ladusans, A.P.J. Thomson, R.J. Postlethwaite, Unilateral multicystic dysplastic kidney: the case for nephrectomy, Arch. Dis. Child. 76, 31, 1997
- Webster 2000 R.I. Webster, G. Smith, R.H. Farnsworth, M.A. Rossleigh, A.R. Rosenberg, G. Kainer, Low incidence of new renal scars after ureteral reimplantation for vesicoureteral reflux in children: a prospective study, J. Urol. 163, 1915, 2000
- Weiss 1992 R. Weiss, J. Duckett, A. Spitzer, Results of a randomized clinical trial of medical versus surgical management of infants and children with grades III and IV primary vesicoureteral reflux (United States), J. Urol. 148, 1667, 1992
- Wennerström 1998 M. Wennerström, S. Hansson, U. Jodal, E. Stokland, Disappearance of vesicoureteral reflux in children, Arch. Ped. Adolesc. Med. 152, 879, 1998
- Wernecke K.-D. K.-D. Wernecke, Medizinische Biometrie, Scriptum zur Lehrveranstaltung „Biomathematik/Biometrie“ für Humanmediziner, Institut für Medizinische Biometrie, Universitätsklinikum Charité der Humboldt-Universität zu Berlin
- Willemsen 2000 J. Willemsen, R.J.M. Nijman, Vesicoureteral reflux and videourodynamic studies: results of a prospective study, Urol. 55, 939, 2000
- Yen 1994 T.C. Yen, W.P. Chen, S.L. Chang, Y.C. Huang, C.P. Hsieh, S.H. Yeh, C.Y. Lin, A comparative study of evaluating renal scars by 99mTc-DMSA planar and SPECT renal scans, intravenous urography and ultrasonography, Ann. Nucl. Med. 8(2), 147, 1994
- Yu 1997a T.J. Yu, W. F. Chen, Surgical management of grades III and IV primary vesicoureteral reflux in children with and without acute pyelonephritis as breakthrough infections: a comparative analysis, J. Urol. 157, 1404, 1997
- Yu 1997b T.J. Yu, W.-F. Chen, H.Y. Chen, Early versus late surgical management of fetal reflux nephropathy, J. Urol. 157, 1416, 1997

- Zerin 1993 J.M. Zerin, M.L. Ritchey, A.C.H. Chang, Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities, Radiology 187, 157, 1993
- Zieger 2000 B. Zieger, Bildgebung bei Nierenerkrankungen im Kindesalter, Monatsschr. Kinderheilkd. 148, 924, 2000

Anhang

Tabelle A1: Aufgenommene Patienten und deren Erkrankung

Nr.	Untergr	Grunderkrankung / assoziierte Erkrankung	1. MCU
1	1B	celentragende Doppelanlage li	I li
2	1B	celentragende Doppelanlage re, spastische Tetraparese	IV re
3	1A	Doppelanlage li	II / II
4	1B	celentragende Doppelanlage re	II re
5	1A	Nierenagenesie li	IV re
6	1B	prävesikale Stenose	IV li
7	1B	neurogene Blasenentleerungsstörung	III / IV
8	1B	Sinus urogenitalis, neurogene Blasenentleerungsstörung	III li
9	1B	celentragende Doppelanlage li	III li
10	1A	multizystisch dysplastische Niere re	I / II
11	1B	Urethralklappen, neurogene Blasenentleerungsstörung	IV li
12	1A		II li
13	1B	Urethralklappen, laterale Bauchwandspalte	V / V
14	1B	prävesikale Stenose li	III li
15	1B	neurogene Blasenentl.st., celentragende Doppelanlage	V re
16	1A	Doppelanlage li	IV / IV
17	1B	Urethralklappen	IV re
18	1A		V / V
19	1B	Meatusstenose	III / V
20	1B	celentragende Doppelanlage re	IV re
21	1B	neurogene Blasenentleerungsstörung	III / III
22	1B	Urethralklappen	V / V
23	1B	Urethralklappen, neurogene Blasenentleerungsstörung,	IV / III
24	1A		IV li
25	1A	Ureterabgangsstenose re	IV re
26	1B	neurogene Blasenentleerungsstörung	V re
27	1A		III li
28	1A		I / V
29	1A	multizystisch dysplastische Niere re	IV li
30	1B	Urethralklappen	V re
31	1B	einfache Ureterocele li	III / I
32	1A		IV li
33	1B	einfache Ureterocele re	V re
34	1A	multizystisch dysplastische Niere re	I / IV
35	1A	Doppelanlage re	V re
36	1B	neurogene Blasenentleerungsstörung, Doppelanlage li	V li
37	2A		III / III
38	2B	Meatusstenose, Mikrocephalus	III li
39	2A		II / I
40	2B	Meatusstenose	III re
41	2A		IV li
42	2B	neurogene Blasenentleerungsstörung, Doppelanlage bds.	V / V
43	2A	Doppelanlage bds.	IV / IV
44	2A	multiple Herzfehler	II / IV

45	2A	Riesenhämangiome	II / IV
46	2B	einfache Ureterocle li, Nierenagenesie re, Trisomie 21	IV li
47	2B	Meatusstenose, neurogene Blasenentleerungsstörung	V / V
48	2B	Prune-Belly-Syndrom	V / V
49	2A	Doppelanlage li, Beckeniere re, Ösophagusatresie	III / III
50	2B	neurogene Blasenentleerungsstörung	IV li
51	2B	celentragende Doppelanlage re	IV re
52	2B	celentragende Doppelanlage mit zyst. Veränderungen	IV re
53	2A		II li
54	2B	neurogene Blasenentleerungsstörung	IV / II
55	3A		V li
56	3B	Meatusstenose	III / III
57	3B	neurogene Blasenentleerungsstörung	V / III
58	3B	Meatusstenose, neurogene Blasenentleerungsstörung	II li
59	3B	Meatusstenose	III li
60	3A	Doppelanlage re	IV re
61	3A		IV / III
62	3A		II / IV
63	3A	Ureterabgangsstenose re	III / IV
64	3A	Doppelanlage re	IV re
65	3B	Meatusstenose, neurogene Blasenentleerungsstörung	II / III
66	3B	neurogene Blasenentleerungsstörung	IV / I
67	3B	neurogene Blasenentleerungsstörung	IV li
68	3A		IV li
69	3A		III / III
70	3B	neurogene Blasenentleerungsstörung, Doppelanlage li	II li
71	3B	Meatusstenose	IV / III
72	3A		III li
73	3B	Meatusstenose, neurogene Blasenentleerungsstörung	IV li
74	3B	Meatusstenose	III re
75	3B	neurogene Blasenentleerungsstörung, Doppelanlage li	III li
76	3B	celentragende Doppelanlage re	III re
77	3A		II re
78	3B	neurogene Blasenentleerungsstörung	III li
79	3B	neurogene Blasenentleerungsstörung	III li
80	3B	neurogene Blasenentleerungsstörung, Doppelanlage li	III li
81	3A		II / III
82	3A		IV re
83	3A		I / IV
84	3B	Meatusstenose	II / I
85	3B	Urethralklappen, neurogene Blasenentleerungsstörung	V / IV
86	3A		III li
87	3A	dystropher Minderwuchs, VSD	III / II
88	3B	neurogene Blasenentleerungsstörung	V / III

Kasuistiken

Patient 31: In der 34.SSW wurde bei diesem Jungen linksseitig eine multizystisch dysplastische Niere diagnostiziert, die sich aber im Verlauf als Hydronephrose herausstellte. Auch der Ureter war dilatiert, und es wurde der Verdacht auf eine prävesikale Ureterstenose geäußert. Die Fruchtwassermenge war dabei in der oberen Norm bis hin zum Polyhydramnion. In der 37.SSW wurde der Junge eutroph geboren und folgende postnatale Befunde erhoben:

Ultraschall: linksseitige Hydronephrose und –ureter mit einer Ureterocele; rechte Niere unauffällig

MCU: VUR Grad I links, Grad III rechts

Szintigraphie: anteilige Funktion links 30%, rechts 70%

AU: nicht vorgenommen

Ab dem fünften Lebenstag erhielt der Junge eine prophylaktische Antibiose, unter der rezidivierende Durchbruchinfektionen auftraten, und eine Woche später wurde die Ureterocele endoskopisch geschlitzt. Nach zweimaliger Nachschlitzung wurde die Cele reseziert und gleichzeitig beide Ureteren reimplantiert. Bis dahin war das linke Nierenbecken weiterhin hochgradig dilatiert, während die rechte Niere unauffällig geblieben war.

Postoperativ waren die VUR beidseitig ausgeheilt, aber inzwischen beide Nierenbecken dilatiert. Auf der linken Seite wurde einen Monat später eine perkutane Nephrostomie notwendig, wobei die anteilige Funktion auf 14% gesunken war. Kurze Zeit später wurde der Ureter reoperiert. Da die Dilatation persistierte, wurde nochmal eine Nephrostomie angelegt, worunter sich die Nierenfunktion erholte, und kurze Zeit später eine postoperative Ureterstenose dilatiert.

Nach einer Zweidilatation war die Dilatation regredient, und insgesamt stellten sich im sechsten Lebensmonat beide Nieren altersgerecht dar.

Patient 22: Bei diesem Jungen stellten sich ab der 21.SSW beide Nieren und der rechte Ureter hochgradig dilatiert dar. In der 33.SSW wurde außerdem ein Oligohydramnion diagnostiziert. In der 36.SSW wurde der Junge hypotroph geboren und zeigte folgende postnatale Befunde:

Ultraschall: beidseitige Hydronephrosen und –ureteren, Parenchymsäume nicht abzugrenzen

MCU: beidseits VUR Grad V, V.a. Urethralklappen

Szintigraphie: beidseits keine sichere Funktion (Krea 153 µmol/l, CrP neg., Clearance: 51-Cr-EDTA 23 ml/min, 125-J-Hippuran 36 ml/min, Filtraktionsfraktion 0,651)

AU: nicht vorgenommen

Ab dem dritten Lebenstag bekam der Junge eine prophylaktische Antibiose, unter der in den folgenden Jahren rezidivierende Infektionen beobachtet wurden. Am vierten Lebenstag wurden in der Zystoskopie Urethralklappen reseziert und vier Tage später die Nierenbecken beidseits durch kutane Ureterostomien entlastet. Darunter waren die Dilatationen zunächst regredient, aber vier Monate später wieder zunehmend und in den folgenden Jahren anhaltend.

Anfang des vierten Lebensjahres wurde bei dem Jungen wegen einer Wachstumsretardierung mit einer Hormontherapie begonnen. Im MCU ließ sich nur noch rechts ein VUR Grad I nachweisen und die anteilige Funktion stellte sich mit 78% dar. Das Nierenbecken war dabei noch mittelgradig dilatiert. Auf der linken Seite lag bei der reduzierten Funktion von 22% eine Hydronephrose vor.

In dieser Zeit wurde auch eine postoperative Stenose der Urethra endoskopisch gelasert und kurze Zeit später

die Ureterostomien verschlossen, obwohl inzwischen wieder beide Nierenbecken hochgradig dilatiert waren. Dabei sank die Funktion links weiter <15%.

Mit ca. 4 ½ Jahren wurde der rechte Ureter reimplantiert. Die Hydronephrose blieb trotz einer Laserung der postoperativen Ureterstenose bestehen, wie auch in der linken Niere. Eine erneute Szintigraphie ließ nur noch eine geringe Funktion erkennen, so daß die linke Niere im sechsten Lebensjahr entfernt wurde.

Neben einer Nachlaserung der Urethralstenose wurde die rechte Niere noch mehrmals entlastet. Die Hydronephrose war aber erst im fünften Lebensjahr regredient und dabei die Niere geschrumpft. Sechs Monate nach der linken Nephrektomie wurde auch die rechte Niere entfernt und vier Monate später eine Niere transplantiert.

Tabelle A2: Pränatal diagnostizierter primärer VUR Σ 13 Kinder

Nr.	1. MCU	Palliativ-OP	präop. MCU	Monate Korrektur-OP	bis OP-Indikation	OP-Seite
3	II / II	-	III / III	16	VUR-Verschlechterung li	li
5	IV re	-	V re	3	VUR-Verschlechterung, red. Funktion, Hydronephrose re	re
10	I / II	Nephrektomie re	-	-	-	-
12	II li	-	II / II	8	rez. Infektionen, Hydronephrose/-ureter li	li
16	IV / IV	Cystofix	V / V	6	VUR-Verschlechterung, Hydronephrose bds.	bds.
24	IV li	-	V li	10	rez. Infektionen, red. Funktion li, VUR-Verschlechterung li	li
25	IV re	-	IV re	7	rez. Infektionen, red. Funktion re, Hydronephrose re	re
27	III li	-	IV / II	32	rez. Infektionen, hochgradiger VUR re	re
28	I / V	-	I / V	1	rez. Infektionen, red. Funktion li, Hydronephrose li	li
29	IV li	-	IV li	2	rez. Infektionen	li
32	IV li	kut. Ureterostomie, Nephrektomie li	II / -	-	-	-
34	I / IV	-	I / IV	2	rez. Infektionen	li
35	V re	-	III / II	12	rez. Infektionen, Hydronephrose re	re

Tabelle A3: Pränatal diagnostizierter sekundärer VUR Σ 18 Kinder

Nr.	1. MCU	Palliativ-OP	OP Erkrankungen	sek. MCU	präop. MCU	Monate bis Korrektur OP	OP-Indikation	OP-Seite
1	I li	-	endoskopische Celenschlitzung li	-	-	-	-	-
2	IV re	-	endoskopische Celenschlitzung	IV re	21	persistierender VUR, rez. asymptotische Bakteriurien	re	
4	II re	-	Heminephrektomie re obere Anlage mit Celenresektion	-	-	-	-	-
6	IV li	Nephrostomie li	-	-	6 (bzw. 9)	1. persistierender VUR li, red Funktion, rez. asymptotische Bakteriurien, / 2. Hydronephrose re	1. li, 2. re	
7	III / IV	perkutane Pyelostomie li (vor 2. OP)	-	-	8 (bzw. 14)	1. red. Funktion und Hydronephrose li / 2. Uretermündungsstenose li	1. li, 2. li	
8	III li	-	Rekonstruktion Sinus urogenitalis	IV li	45	rez. Infektionen, red. Funktion, Verschlechterung li	VUR-li	
9	III li	-	endoskopische Celenschlitzung li	-	-	-	-	-
11	IV li	-	Urethralklappen-sprengung, Nachresektion, Nephrektomie li	-	-	-	-	-
14	III li	-	-	-	4 (bzw. 9)	1. persistierender VUR / 2. progr. Hydronephrose	1. Li, 2. li	
17	IV re	-	Urethralklappenre-sektion, Nephrektomie re	-	-	-	-	-

19	III / V	-			V / V	4	persistierender VUR, Hydronephrose, red. li Funktion li	li
20	IV re	-		endoskopische Celenschlitzung re	-	2	persistierender VUR	re
21	III / III	-		Nephrektomie li	-	-	-	-
22	V / V	perkutane Nephrostomie bds., Soberplastik/kutane Ureterostomie re		Urethralklappenre- sektion, Nach- laserung, Laserung p.o. Ureterstenose re, Nephrektomie bds., NTX	-	54	pers. Hydronephrose, rez. Infektionen	re
30	V re	kutane Ureterostomie li/ Soberplastik re, Cystofixe bds.		Urethralklappenla- serung und -schlitzungen	III re/ III li	20	persistierender VUR bds., red. Funktion und Schrumpfniere re, rez. Infektionen	bds.
31	III / I	Nephrostomien li		endoskopische Celenschlitzung li, Nachresektionen	-	3 (bzw.4)	1. rez. Infektionen, red. Funktion und Hydronephrose li/ 2. progr. Funktionseinschränkung li	1. bds, 2. li
33	V re	Nephrostomie re, kutane Ureterostomie li		Nephrektomelektro- mie re	-	6	rez. Infektionen, Hydronephrose li	li
36	V li	-		-	II re / III li	35	rez. Infektionen, Hydronephrose li	li

Tabelle A4: Im ersten Lebensjahr diagnostizierter primärer VUR Σ 8 Kinder

Nr.	1. MCU	Palliativ-OP	präop-MCU	Monate Korrektur-OP	bis Korrektur-OP	OP-Indikation	OP-Seite
37	III / III	-	II / IV	5 (bzw. 31)		1. VUR-Verschlechterung li, 2. pers. VUR re	1. li, 2. re
39	II / I	-	II / III	25 (bzw. 43)		1. VUR-Verschlechterung li, 2. pers. VUR re	1. li, 2. re
41	IV li	-	-	1		reduzierte Nierenfunktion li	li
43	IV / IV	-	-	1 (bzw. 4)		1. Hydronephrose li, Harnwegsinfekt 2. pers. VUR re, Harnwegsinfekt	1. li, 2. re
44	II / IV	-	III / IV	1		Hydronephrose li	li
45	II / IV	-	-	1 (bzw. 46)		1. hochgradiger VUR li 2. rez. Infektionen	1. li, 2. re

Tabelle A5: Im ersten Lebensjahr diagnostizierter sekundärer VUR Σ 7 Kinder

Nr.	1. MCU	Palliativ-OP	präop-MCU	OP Erkrankungen	sek. OP	Monate bis Korrektur-OP	OP-Indikation	OP-Seite
38	III li	-	IV / IV	Meatusbougierung		18	VUR-Verschlechterung (Refluxnephropathie im AU)	bds.
42	V / V	-	III / III	-		8 (bzw. 35)	1. Pyelonephritis unter Antibiose, 2. pers VUR	1. li, 2. re
46	IV li	-	IV li	-		32	pers. VUR	li
47	V / V	-	V / V	Meatusbougierung, Nachbougierung		26	pers. VUR, rez. HWI	bds.
50	IV li	kutane Uretero-stomie li	-	-		10 (bzw. 69 bzw. 122)	1. Hydronephrose li, 2. pers. VUR li, 3. pers. VUR	1. li, 2. li, 3. li
51	IV re	kutane Uretero-stomie re	-	(Ureterocelenresektion in 4. OP)		24 (bzw. 76 bzw. 77 bzw. 94)	1. Hydronephrose re oben, hochgradiger VUR re unten, 2. pers. VUR re, 3. pers. VUR re, 4. pers. VUR re	1. re, 2. re, 3. re, 4. re
52	IV re	(Heminephrektomie mit ARP)	-	-		3	zystische Dyplasie re oben, hochgradiger VUR re unten	re

Tabelle A6: Nach dem ersten Lebensjahr diagnostizierter primärer VUR Σ 13 Kinder

Nr.	1. MCU	Palliativ-OP	präop-MCU	Monate Korrektur-OP	bis	OP-Indikation	OP-Seite
55	V li			9		pers. VUR	li
61	IV / III			1 Wo (bzw. 7 bzw. 18)		1. Hochgr. VUR re, 2. Hochgr. VUR li, 3. Pers. VUR re	1. re, 2. li, 3. re
62	II / IV			2		red. Funktion, pers. VUR li	li
63	III / IV	Nephrostomie re, Nephrektomie re	IV li	25		Hydronephrose, pers. VUR li	li
64	IV re			4		Hydronephrose, rez. Infektionen	re
68	IV li		I / IV	29		pers. VUR	li
72	III li		III li	30		pers. VUR, erneute Pyelonephritis	li
77	II re			4 (bzw. 27)		1. Red. Funktion, Schrumpfniere re, 2. Pers. VUR, red. Funktion	1. re, 2. re
81	II / III		III li	33		pers. VUR li	li
82	IV re		IV re	8		red. Funktion, Hydronephrose, pers. VUR	re
83	I / IV			1		hochgr. VUR, Pyelonephritis	li
86	III li		IV li	3		VUR-Verschlechterung	li
87	III / II			3		rez. Pyelonephritiden, red. Funktion re (OP bds)	bds.

Tabelle A7: Nach dem ersten Lebensjahr diagnostizierter sekundärer VUR Σ 13 Kinder

Nr.	1. MCU	Palliativ-OP	OP sek. Erkrankungen	präop- MCU	Monate bis Korrektur-OP	OP-Indikation	OP-Seite
56	III / III		Meatusbougierung	III / III	50	pers. VUR bds.	bds.
57	V / III				6 (bzw. 47)	1. red. Funktion re, 2. pers. VUR li	1. re, 2. li
58	II li		Meatusbougierung	II / III	71 (bzw. 73 bzw. 77)	1. VUR-Verschlechterung, 2. pers. VUR re, 3. pers. VUR	1. li, 2. re, 3. li
66	IV / I				8	red. Funktion re, rez. Infektionen	re
67	IV li				11	pers. VUR	li
71	IV / III		Meatusbougierung, Nachbougierung		6	red. Funktion re, Harnwegsinfekt	bds.
73	IV li		Meatusbougierung, Nachbougierung	IV li	24	pers. VUR	li
74	III re		Meatusbougierung, Nachbougierung	III / I	31	pers. VUR re, Pyelonephritis unter Antibiose	re
76	III re		(Celenresektion mit ARP)		4	red. Funktion	re
78	III li			III li	20 (bzw. 31)	1. pers. VUR, 2. pers. VUR	1. li, 2. li
80	III li				16	pers. VUR	li
85	V / IV		Klappenresektion, Nachresektionen	V / III	20	pers. VUR re	re
88	V / III			IV / III	15 (bzw. 25)	1. pers. VUR li, 2. pers. VUR re	1. li, 2. re

Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. Mau für die freundliche Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Frau Oberärztin Dr. Kirchmair, die mich bis zum Schluß ermutigend betreut hat.

Bei Peter Baumgärtel bedanke ich mich sehr für die jederzeit verständnisvolle und geduldige Unterstützung während fast der gesamten Promotionszeit.

Meinem Vater danke ich für die vielen Handlangerarbeiten und das hartnäckige Interesse an meiner Arbeit.

Bei Eva Fensch und Uwe Mehltitz bedanke ich mich für das genaue und schnelle Korrekturlesen.

Und abschließend möchte ich den Tutoren im Cipom für die freundlichen Ratschläge am Computer danken.

Lebenslauf

Geburtstag und -ort: 27.09.1972 in Husum

Familienstand: ledig

Schulbildung

1982-1991 Gymnasium Theodor-Storm-Schule in Husum mit Hochschulreife

Tätigkeit vor dem Studium

Okt. 1991-März 1992 Pflegehelferin in der Inneren Medizin (Hamburg)

Studium

April 1992-Dez. 1998 Vorklinisches und klinisches Studium an der Freien Universität Berlin und Humboldt-Universität zu Berlin
- Famulaturen in der Inneren Medizin (Hamburg), Chirurgie (Poitiers/Frankreich), Pädiatrie (Waiblingen/Baden-Württemberg; Pretoria/Südafrika) und Allgemeinmedizin (Päwesin/Brandenburg)
- Praktisches Jahr in der Chirurgie (Sarnen/Schweiz), Inneren Medizin (Wolverhampton/England; Jüdisches Krankenhaus/Berlin) und Pädiatrie (Universitätsklinikum Charité der Humboldt-Universität zu Berlin)

Berufstätigkeit

Okt. 2000-April 2002 Ärztin im Praktikum in der 1. Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin im Helios Klinikum Berlin Buch

16. April 2002 Approbation als Ärztin

Juni/Juli 2002 Externer Bereitschaftsdienst in der Kinderrettungsstelle im Helios Klinikum Berlin Buch

seit 1. Aug. 2002 Assistenzärztin in der Kinderklinik im St. Joseph-Krankenhaus

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, daß die Dissertation von mir selbst ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfaßt wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie Literatur vollständig angegeben sind.